Université Paul-Sabatier
116, route de Narbonne – 31-TOULOUSE
U. E. R. des Sciences Médicales

Année 1972 **N° 5**

A propos des méningites bactériennes :

" Pharmacocinétique comparée de 2 bêta-lactamines dans le L. C. R. selon les modalités d'administration "

(Etude expérimentale)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en septembre 1972

par

Jean-Charles AUVERGNAT
Interne des Hôpitaux

Membres du Jury	MM. M. ARMENGAUD	Président
	J. MONNIER	Assesseurs
	A. DALOUS	
	Mme M.-B. LARENG	
	M. R. BOURSE	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0076

A propos des méningites bactériennes :

" Pharmacocinétique comparée de 2 bêta-lactamines dans le L. C. R. selon les modalités d'administration "

(Etude expérimentale)

Université Paul-Sabatier
116, route de Narbonne – 31-TOULOUSE
U. E. R. des Sciences Médicales

Année 1972 **N° 5**

A propos des méningites bactériennes :

" Pharmacocinétique comparée de 2 bêta-lactamines dans le L. C. R. selon les modalités d'administration "

(Etude expérimentale)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en septembre 1972

par

Jean-Charles AUVERGNAT
Interne des Hôpitaux

Membres du Jury	MM. M. ARMENGAUD	Président
	J. MONNIER	Assesseurs
	A. DALOUS	
	Mme M.-B. LARENG	
	M. R. BOURSE	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau 6

1972

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	MM LAZORTHES
Doyen honoraire	CALVET
Doyen honoraire	BRUSTIER
Professeur honoraire	MM. VALLOIS
Professeur honoraire	TAPIE
Professeur honoraire	DELAS
Professeur honoraire	RISER
Professeur honoraire	BUGNARD
Professeur honoraire	VINCENT
Professeur honoraire	MOREL
Professeur honoraire	BOUISSET
Professeur honoraire	CALMETTES
Professeur honoraire	THOMAS
Professeur honoraire	LAGROT
Professeur honoraire	DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	FABRE P.
Professeur honoraire	JAHIER
Professeur honoraire	SENDRAIL
Professeur honoraire	PONS

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	MM. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	FICAT	Purpan
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies Urinaires	LHEZ	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses	ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la Première Enfance	REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	LAZORTHES G	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	MONROZIES	Purpan
Anatomie	BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	...	...
Anesthésie et Réanimation	LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	MM. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie		
Hygiène et Médecine Sociale	MONNIER	Purpan
Immunologie	DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	BOULARD	Purpan

UNIV. LEIDEN

Pathologie Médicale		RIBAUT	Purpan
Physiologie		LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie		BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale		LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique		DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique		BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale		DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie		PLANEL	Purpan
Neurologie		RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX	Rangueil
Physiologie		MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie		BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne		LE TALLEC	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M.	FABRE Jean	Rangueil
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme	LARENG M.-B	Purpan
Biochimie Médicale	MM.	VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie		ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale		SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie		ROULLEAU	Purpan
Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE	Rangueil
Médecine Légale		GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique		BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale		ARLET	Rangueil
Pédiatrie		DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie		ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie		GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique		SUC	Rangueil
Médecine Générale		RIBET	Rangueil
Ophtalmologie		BEC	Purpan
Physiologie		GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	MM.	JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie		VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme	DIDIER	Rangueil
Biophysique	MM.	REGIS	Rangueil
Biophysique		GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie		BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale		ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale		COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique		PONTONNIER Georg	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang		BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique		BES	Rangueil
Médecine Interne		FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail		PUJOL M.	Purpan
Néphrologie		CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie		LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique		UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie		LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale		ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		JOVER	Rangueil
Physiologie		PAGES B.	Purpan
Radiologie		COMBES P.	Purpan
Rhumatologie		FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		SALVADOR M.	Purpan
Urologie		PONTONNIER Franç	Purpan

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale	MM.	GAUBERT	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	MM.	SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale		GLEIZES	Purpan
Obstétrique		ESPAGNO G.	Rangueil
Secrétaire Général	M.	PRINEAU J.-P	

ADMINISTRATION

L'Université P.-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidat
(Délibération en date du 12 mai 1891)

JE DEDIE CE TRAVAIL :

A la mémoire de

CHARLES AUVERGNAT

et

JEAN HEMOUS

Pour l'exemple qu'ils nous ont laissé, et pour ce qu'ils nous ont appris.

A MON PERE,

LE PROFESSEUR ROGER CHARLES AUVERGNAT

Professeur de Biophysique Médicale,
Docteur ès Sciences Physiques,
Officier de la Légion d'Honneur.

Sa haute intelligence, son indulgente bonté, sa finesse d'esprit, sa grande culture, en font pour nous un exemple sans cesse renouvelé.

Je tiens à lui dire mon affection, mon admiration.

A MA MERE,

En bien faible témoignage de ma reconnaissance et de mon amour filial.

A ARIELLE.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAXIME ARMENGAUD

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses,
Médecin des Hôpitaux

Ayant été son externe il nous a préparé à l'Internat, étant son interne il nus a fait l'honneur de nous accepter comme élève.

Au cours des mois passés à son école, il a su nous inculquer la rigueur de l'examen clinique, la logique du raisonnement diagnostique, mais il nous a aussi appris le respect du malade.

La valeur de son enseignement ne s'est jamais démentie. Au cours de la réalisation de ce travail, résultat de ses réflexions, son aide nous a été indispensable.

Qu'il nous soit permis ici, de lui exprimer notre respectueux attachement et notre profonde admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MONNIER

Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale,
Médecin des Hôpitaux,
Directeur de l'Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Médicales, Toulouse-Purpan

La qualité de son enseignement lorsque nous avons eu l'honneur d'être son interne, l'amabilité avec laquelle il nous a toujours accueilli nous ont été précieuses pour la réalisation de ce travail.

Sa haute compétence en antibiologie, dont il est un des maîtres réputés, ne fait qu'ajouter à l'honneur qu'il veut bien nous faire en acceptant de nous juger.

Nous tenons à lui témoigner notre attachement déférent.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Professeur de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux

Au cours de notre stage d'interne dans son Service, nous avons pu nous familiariser avec un aspect particulier de la Pathologie Infectieuse. Nous avons su particulièrement apprécier sa grande valeur de Clinicien, et la gentillesse avec laquelle il a toujours accepté de nous prodiguer son enseignement clinique.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger ce travail.

MADAME LE PROFESSEUR M.-B. LARENG

Professeur de Bactériologie et Virologie
Biologiste des Hôpitaux

Nous avons particulièrement apprécié la qualité de son enseignement.

Nous tenons à la remercier de l'honneur qu'elle nous a fait en jugeant ce travail, et à l'assurer de notre profond respect.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. BOURSE

Chargé de cours à l'Université

Au cours de la réalisation de la partie microbiologique de ce travail, son aide nous a été indispensable.

Nous le remercions de l'amabilité avec laquelle il a toujours bien voulu nous conseiller.

NOUS TENONS ÉGALEMENT A REMERCIER :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ESCHAPASSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR SUC,

Qui nous ont accueilli au Laboratoire de Chirurgie expérimentale Claude Bernard, permettant la réalisation expérimentale de ce travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR FERNET,

Chargé de cours à l'Université,
Chef de Travaux,
Directeur du groupe de recherche en informatique médicale, INSERM

ET SON EQUIPE

Qui ont accepté de pratiquer l'étude statistique de nos résultats.

NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

MADEMOISELLE JACQUELINE ONFRAY,

Qui a bien voulu effectuer la totalité des dosages d'antibiotiques.

LE PERSONNEL TECHNIQUE
DU LABORATOIRE ALEXIS CARREL,

Pour l'aide efficace qu'il nous a apportée.

A NOS CONFERENCIERS D'INTERNAT

A NOS CAMARADES D'INTERNAT

POUR QUATRE ANNÉES INOUBLIABLES

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

— Le contact fréquent avec les méningites bactériennes, maladies toujours d'actualité, nous a amené à certaines considérations cliniques et thérapeutiques.

— Le taux élevé de mortalité 15 % environ, généralement admis, nous a conduit à préciser les éléments cliniques, étiologiques et antibiologiques pouvant être en cause.

Ce sont ces derniers que nous avons voulu approfondir par une étude expérimentale de la pharmacocinétique antibiotique, en essayant d'en déduire une application en clinique humaine.

En fait, ces données expérimentales et leurs conclusions, ne constituent qu'une étape d'une étude à trois volets, entreprise dans le cadre de la clinique des Maladies Infectieuses (Professeur M. Armengaud) et du groupe de travail sur l'antibiothérapie, de l'Université Paul Sabatier (Professeur J. Monnier) :

— la première partie colligée ici, concerne la pharmacocinétique de deux bêtalactamines sur l'animal sain (de chien);

— la deuxième partie sera une approche de la méningite expérimentale du chien;

— enfin la troisième partie sera consacrée à la pharmacocinétique antibiotique au cours de la méningite expérimentale.

Il nous a paru en effet nécessaire de consacrer notre thèse inaugurale à la justification de ce choix et aux premiers résultats obtenus.

Nous avons donc divisé cette étude en deux parties, cette division étant celle de nos bases de recherche :

— la première consacrée aux faits cliniques, d'après la littérature et l'expérience acquise par l'équipe médicale du

service de Clinique des maladies infectieuses de notre U.E.R.;

— la seconde consacrée aux faits expérimentaux que nous confronterons aux données expérimentales déjà publiées. Cette recherche personnelle a été réalisée avec l'aide du Centre de Chirurgie Expérimentale Claude Bernard et celle du Laboratoire d'Hygiène de l'U.E.R. (Professeur Monnier).

Etude clinique et thérapeutique des méningites bactériennes

Données cliniques personnelles sur les méningites bactériennes

Ces données proviennent de l'expérience acquise par l'équipe médicale du Service de Clinique des Maladies Infectieuses de Toulouse (Professeur M. Armengaud).

DEFINITION

Le terme de méningite bactérienne devrait supplanter celui de méningite purulente car si le premier s'adresse à la cause, le second ne tient compte que d'un élément symptomatique : l'intensité de la réaction cellulaire à l'agression et son type. Or, d'authentiques méningites à germes figuré ont un L.C.R. non purulent et ce, sans qu'intervienne la notion d'antibiothérapie préalable.

Nous avons, pour notre part, constaté 6 % de méningites bactériennes à L.C.R. clair pour lesquelles les germes en cause étaient : un pneumocoque, un méningocoque, une listeria monocytogenes et une méningites Moraxella. Ceci sur une étude de 151 cas de méningites bactériennes.

ETIOLOGIE

Données bactériologiques.

L'étude statistique réalisée récemment dans le Service de Clinique (4,5) et portant sur 151 cas de méningites bactériennes de l'adulte permet la répartition suivante :

Germes	Nb de cas
Méningite à Méningocoque	47
Méningite à Pneumocoque	31
Méningite à germe non identifié	38
Méningite à listeria monocytogenes	7
Méningite à Streptocoque	7
Méningite à Colibacille	5
Méningite à Staphylocoque	5
Méningite à Protéus	3
Méningite à Pyocyanique	2
Méningite à Klebsiella	2
Méningite à Enterobacter	1
Méningite à Moraxelle	1
Méningite à Salmonella	1

Les méningites à méningocoque et à pneumocoque représentent donc 52 % des cas observés.

Les méningites d'étiologie non précisée représentent 26 % des cas.

Cet ensemble réalise 78 % des cas de notre étude.

Le restant des autres étiologies ne représentent que 22 % des cas.

La prédominance des méningites à méningocoques et à pneumocoque est retrouvée par tous les auteurs, avec cependant quelques variations selon la répartition géographique et le niveau d'hygiène des pays étudiés.

Auteurs	Pays	Nb de cas	Méningo %	Pneumo %	Non identifiés %
Rapin (54)	France	112	42	27	21
Trevoux (66)	Sénégal	214	30	34	32,2
Regli (56)	Allemagne	71	21,1	33,8	29,5
Carpenter (17)	U.S.A.	209	25,3	30,1	10,8
Kabbage (30)	Maroc	83	54,2	19,2	12,2
Esrachowitz (25)	R. S. Africaine	76	77,6	10,5	10,5
Statistique Personnelle	France	151	32	20	26

Dans le groupe des méningites à germe non identifié, représentant 26 % de nos cas, la notion d'antibiothérapie antérieure à la culture du L.C.R. ne suffit pas comme explication. En effet, 35 % des malades hospitalisés ont déjà reçu un ou plusieurs antibiotiques à domicile, et dans 31 % de ces cas le L.C.R. permet l'identification du germe causal. Dans les 69 % restant le L.C.R. est demeuré stérile.

En fait, ceux-ci ne comprenant pas tous les cas de cette catégorie, nous pouvons dire que pour 56 % d'entre eux, il ne s'agissait pas d'une méningite décapitée, mais d'une méningite pauci-bacillaire ou à germes exigeants.

Il paraît raisonnable, étant donné les possibilités actuelles des laboratoires de bactériologie (2, 4) de classer bon nombre des méningites à L.C.R. stérile dans le groupe des méningites à méningocoque ou à pneumocoque selon qu'elles apparaissent primitives ou secondaires. C'est la raison pour laquelle l'étude sérologique des méningococcies est justifiée.

Mais aussi ces notions corroborent l'orientation étiologique de l'examen clinique qui dans l'urgence que représente chaque méningite prend toute sa valeur.

Données cliniques.

La classique distinction entre méningite primitive et méningite secondaire reste valable.

Un interrogatoire précis et orienté du malade ou de son entourage, un examen clinique rigoureux permettent d'emblée cette distinction.

— *Les méningites primitives :* représentent 55 % des cas de notre statistique, dont la majorité constitue les méningites cérébro-spinales.

Le début franc de la maladie, dont on pourra parfois préciser l'heure :

— une fièvre dans tous les cas (3, 4, 5, 60, 66);

— des céphalées dans 72 % des cas;

— des vomissements dans 67 % des cas;

— le syndrome méningé évident dans plus de 95 % des cas tant chez l'enfant que chez l'adulte (66) et surtout l'absence de porte d'entrée feront pencher vers le diagnostic de méningite à méningocoque.

Par ailleurs, certaines manifestations cutanées peuvent apporter un élément d'orientation supplémentaire, elles correspondent au stade bactériémique de la méningococcie qu'il s'agisse :

— d'une éruption précoce et transitoire, de type morbiliforme au niveau du thorax, ou

— d'un purpura pétéchial siégeant souvent aux extrémités, pouvant réaliser le classique purpura fulminans avec coagulopathie de consommation (40).

En ce qui concerne le nourrisson la méningite à hémo-

philus Influenzae doit toujours être évoquée au même titre que la méningite à méningocoque, à listeria à Moraxella.

— *Les méningites secondaires :* représentent 45 % des cas de notre étude (4, 5). Une symptomatologie analogue à celle précédemment décrite est retrouvée mais :

- le début est moins franc,
- le syndrôme méningé moins net,
- la température souvent plus élevée,
- les signes neurologiques sont plus fréquents (66).

Et surtout est retrouvé une porte d'entrée ou un facteur favorisant dont par ordre de fréquence (3, 4, 5) :

- une cause O.R.L.,
- un traumatisme crânien plus ou moins récent,
- une septicémie,
- une inoculation iatrogénique,
- un foyer purulent de voisinage.

Parmi les facteurs favorisants, il convient de mentionner chez l'adulte : l'agammaglobulinémie, la splénectomie, les médications immunosuppressives et chez le nouveau-né une infection d'origine maternelle lors de l'accouchement. Ces notions de fréquence sont récapitulées dans le tableau suivant :

Méningites secondaires	45	%
Causes O.R.L.	25	%
Traumatisme crânien	15	%
Septicémie	9	%
Iatrogéniques	5	%
Foyer purulent de voisinage	2,5	%
Agammaglobulinémie	1	%

En effet plus précisément 12,5 % des causes O.R.L. ont à l'origine un traumatisme crânien et 12,5 % des traumatismes crâniens sont indirectement responsables de la méningite par l'intermédiaire d'une sinusite

Ancienneté du traumatisme crânien (22 cas) :

— moins de 8 jours : 2
— de 1 à 2 ans : 3
— de 2 à 4 ans : 8
— de 4 à 10 ans : 3

— de 10 à 15 ans : 2
— plus de 15 ans : 2
— non précisé : 2

Ceci souligne la nécessité d'un examen rigoureux de tout méningitique avec au moindre doute radiotomographies du crâne et examen O.R.L. clinique et radiologique afin de dépister toute ethmoidite, sinusite latente (3, 12).

Il est donc impérieux dans ces cas de retrouver la porte d'entrée.

LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Devant tout tableau permettant de suspecter une méningite, une ponction lombaire est pratiquée.

Différentes éventualités sont alors rencontrées.

Nous récapitulons dans le tableau suivant les caractères du L.C.R. et leur fréquence respective, qui correspondent à notre étude :

L.C.R. purulents : 57 %;
L.C.R. louches : 37 %;
L.C.R. clairs : 6 %.

— Pour Trevoux (66) :

L.C.R. trouble : 90 %;
L.C.R. xanthochromique : 3 %;
L.C R. hémorragique : 1,5 %

La notion de réaction cellulaire variable du L.C.R. au cours des méningites est donc admise par tous et dans des proportions semblables.

Il convient cependant de préciser ces différences et nous reprenons ici les distinctions établies par notre équipe (3, 4, 5).

— L.C.R. purulent :

Un liquide est considéré comme purulent s'il contient plus de 1 000 éléments par mm^3. Le diagnostic ne fait alors aucun doute.

— L.C.R. louche :

Le liquide retiré est alors opalescent et contient entre 500 et 1 000 cellules par mm^3.

Il est indispensable de pratiquer un examen précoce du liquide afin d'éviter lors d'un stockage un culot fibrineux avec surnageant acellulaire. La prédominance des polynucléaires permettra de trancher.

— Les aspects trompeurs du L.C.R. des méningites peuvent être divisés en 3 groupes :

- L.C.R. hémorragique,
- L.C.R. xanthochromique,
- L.C.R. clair.

— *L.C.R. hémorragique.*

Hormis le L.C.R. hémorragique par piqûre vasculaire accidentelle dont on fait la preuve grâce à la formation d'un caillot dans les différents tubes de prélèvement, il est rare de rencontrer des méningites à L.C.R. hémorragique. Elles rentrent alors dans le cadre d'une endocardite bactérienne le plus souvent.

De toute façon, il est de bonne clinique de demander une culture de L.C.R. hémorragique. Ceci permettra parfois de mettre en évidence un Proteus ou un Moraxella.

— *L.C.R. Xanthochromique.*

Les liquides xanthochromiques avec réaction cellulaire panachée peuvent se rencontrer au décours d'accidents vasculaires cérébraux, d'hématomes, de ramollissements ischemiques, ou dans les suites d'une intervention neurochirurgicale.

Toutefois, et en particulier dans ce drenier cas, l'inoculation accidentelle est toujours à redouter.

Chez le nouveau-né il est fréquent d'obtenir un L.C.R. xanthochromique, dont l'étude devra être soigneuse afin de différencier les types cellulaires. La présence de nombreux polynucélaires altérés faisant pencher vers une méningite bactérienne.

— *L.C.R. clair.*

De telles méningites poseront de difficiles problèmes diagnostiques.

Deux cas sont à envisager :

- les méningites décapitées par les antibiotiques;
- les méningites bactériennes incipiens.

— Les méningites décapitées par les antibiotiques sont rencontrées fréquemment en milieu hospitalier puisque nombre de malades ont reçu à domicile une antibiothérapie aveugle et à doses insuffisantes souvent. Il suffit de 24 heures d'antibiothérapie pour modifier parfois un L.C.R. et rendre impossible une étude bactériologique. Toutefois, la tendance lymphocytaire s'établira plus lentement que pour une méningite virale. Par ailleurs divers critères peuvent aider à trancher :

- la formule cytologique des éléments : en ayant présent à l'esprit que dans une méningite à L.C.R. clair la prédominance des polynucléaires n'est pas synonyme de méningite bactérienne. En effet, nombre de méningites virales ou tuberculeuses ont une formule mixte et la prédominance des polynucléaires peut se voir au début;
- l'équilibre acido-basique du L.C.R. peut être étudié : en sachant que dans les méningites bactériennes il existe, indépendamment des modifications des gaz du sang : acidose métabolique avec augmentation du taux d'acide lactique et pyruvique diminution de la pression partielle en oxygène (14);
- une étude enzymatique de ce même L.C.R. pourrait montrer une élévation de la phosphohexose isomérase spécifique des méningites bactériennes (48).

— Les méningites bactériennes incipiens, souvent à L.C.R. clair, sont révélées par une étude systématique dans un contexte d'épidémie méningococcique. On retrouve moins de 100 cellules, mais la culture met en évidence le méningocoque.

Extrêmement rare et grave est le L.C.R. louche ne présentant aucune réaction cellulaire mais constitué d'une culture pure de pneumocoque ou de méningocoque.

Les méningites bactériennes à L.C.R. clair, en l'absence d'antibiothérapie préalable ou en pleine évolution, peuvent être rencontrées dans le cas de méningococcies authentiques (20 % des cas), de méningites iatrogéniques, et de listérioses.

Les méningites secondaires à un foyer infectieux de voisinage avec moins de 500 éléments constituent les classiques méningites puriformes aseptiques.

EVOLUTIVITE

La notion d'évolutivité est fonction de la notion d'urgence. En effet, toute méningite bactérienne aiguë est une urgence médicale et ce, même si ce tableau clinique de début ne semble guère alarmant, car à tout moment dans les dix-huit heures qui suivent l'institution du traitement approprié, peut survenir une aggravation brutale mettant en jeu le pronostic vital immédiat.

Ceci souligne le fait que toute méningite doit faire l'objet, avant même que l'urgence ne soit manifeste, d'une surveillance intensive, seule à même, devant toute décompensation, de mettre en œuvre les techniques modernes de réanimation permettant de passer le cap critique.

De là découle la notion d'urgence thérapeutique qui si elle est bien comprise est bien menée à partir d'un diagnostic basé sur la clinique dès l'admission du malade. C'est alors seulement que pourra être évité un risque grave de complication.

En effet, l'admission en urgence dans un service spécialisé, seul à même de traiter de tels malades, permet d'utiliser les moyens, outre la thérapeutique princeps, qui suffiront à enrayer l'évolution vers la malignité et la décompensation brutale, laissant ainsi et avec un minimum de risques, le temps aux antibiotiques d'agir.

C'est le « cap des dix-huit heures ».

Sous le terme de moyens il faut entendre : réhydratation hydroélectrique, hibernation, drainage de posture maintien d'une iso-coagulabilité, dépistage d'une coagulopathie de consommation, traitement des tares associées.

Ces notions se trouvent confirmées par le fait que la très grande majorité des méningites bactériennes que nous observons n'ont pas recours à la réanimation respiratoire mais sont traitées dans le seul service des Maladies Infectieuses.

Les critères d'évolutivité peuvent être schématisés en fonction du temps en trois périodes :

— les premières 24 heures,

— du 2e au 4e jour,

— après le 10e jour.

1° *Au cours des premières 24 heures.*

Nous avons déjà souligné le risque majeur que constituaient les dix-huit premières heures de l'évolution, certains éléments permettent d'individualiser dès l'entrée du malade l'un des trois stades suivants (4) :

— *Le stade I* réalise une méningite aiguë sans trouble de la conscience ni signe neurologique en foyer.

— *Le stade II* associe une méningite aiguë à des troubles de la conscience ou à des signes neurologiques en foyer.

— *Le stade III* constitue une méningite aiguë et une perturbation des grandes fonctions centrales (état de choc installé ou menaçant).

Notre expérience toulousaine (4, 5) nous a permis, en fonction de ces différenciations d'établir les pourcentages suivants :

	Total %	Guérison %	Séquelles %	Décès %
Stade I	46	91	5	4
Stade II	35	65	20	15
Stade III	19	60	14	26
Au total	100	72	13	15

Il convient de préciser le stade de la méningite, de mettre en route le traitement antibiotique approprié, de prévenir les décompensations éventuelles et d'associer une thérapeutique symptomatique à la demande.

Donc une surveillance rigoureuse s'impose, afin de passer le cap critique des 18 heures avec en fonction du stade : hibernation et héparinothérapie éventuelle en cas de purpura installé ou menaçant.

2° *De la 48e heure au 4e jour.*

La fièvre, les signes neurologiques, les modifications biologiques seront les éléments de surveillance quelque soit le stade de début :

— *La persistance de l'état fébrile* au 4e jour peut traduire surtout une intolérance médicamenteuse locale : périphlébite ou générale : fièvre des antibiotiques; parfois une infection urinaire intercurrente, plus rarement une inefficacité thérapeutique.

— *La persistance ou l'apparition de signes neurologiques,* malgré l'amélioration du tableau infectieux, doivent faire rechercher :

- soit un trouble de la dynamique du L.C.R. pour des convulsions et des anomalies du fond-d'œil;
- soit un abcès ou un empyème devant des signes en foyer justifiant alors rapidement des investigations neuro-radiologiques.

— *Les modifications du L.C.R. :*

- la diminution notable du nombre de cellules à l'examen cytologique du liquide, avec disparition des polynucléaires altérés, et augmentation des lymphocytes est la règle;
- la persistance d'une hyperalbuminorachie est inquiétante s'il existe un blocage à l'épreuve de Queckenstedt de façon durable;
- bien souvent dans le cas de méningites à méningocoques le L.C.R. est redevenu normal;
- la disparition de la réaction cellulaire mais la persistance de résultats bactériologiques doit faire pratiquer différentes investigations microbiologqiues dont une étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques, et un test d'Hellman;
- une notion est capitale : toute méningite qui au 4e jour de traitement ne semble pas en voie de guérison, nécessite la mise en jeu des examens paracliniques et en particulier neuro-radiologiques.

3° *Après le 10e jour :*

— doivent être retrouvés les critères de guérison sans sequelle : apyrexie, pas de troubles méningés. Le L.C.R. ne doit plus présenter qu'une discrète réaction lymphocytaire moins de 30 éléments par mm^3) sans hyper-albuminorachie;

— à l'opposé malgré des critères de guérison apparents de la méningite, l'existence de signes neurologiques, ou leur survenue doivent faire rechercher systématiquement :

- une méningite localisée avec cloisonnement :
  - hydrocéphalie;
  - pyocéphalie;
- une suppuration localisée, abcès, hématome, thrombose septique;
- la survenue de rechutes, séquelles ou récidives doivent aussi motiver un bilan complet afin de préciser la thérapeutique appropriée.

En fait la notion d'évolutivité, et sa surveillance est largement fonction de la thérapeutique prescrite d'emblée.

Le traitement étiologique : c'est-à-dire l'antibiothérapie sur mesure est seule à même de permettre une évolution favorable dans les plus brefs délais.

Tant il est vrai qu'il n'existe pas en matière d'antibiothérapie des méningites, comme pour toute thérapeutique antibiotique de traitement standard.

TRAITEMENT

En matière de thérapeutique des méningites purulentes la majorité des auteurs admet actuellement l'inutilité de la triple association Pénicilline-Chloramphénicol-Sulfamides.

Il est partiquement acquis qu'une antibiothérapie adaptée, unique, à doses suffisantes permet d'obtenir la guérison dans les plus brefs délais, hormis quelques cas particuliers : méningites à germes rares et exigeants, nécessité de l'abord chirurgical de la porte d'entrée (3, 4, 5).

Au cours d'une étude récente (6) nous avons récapitulé les indications d'utilisation de différents antibiotiques sur un groupe de 62 malades.

	Utilisations	Succès francs	1/2 succès	Echecs
Pénicilline	62 %	83 %	0 %	17 %
Ampicilline	57 %	57 %	23 %	20 %
Chloramphénicol	10 %	80 %	0 %	20 %
Tetracycline	7 %	50 %	50 %	0 %
Céphalosporines	5 %	33 %	33 %	33 %

La pénicilline et l'ampicilline sont donc de loin les deux antibiotiques les plus employés.

Ceci est étayé par la notion de fréquence des méningites à méningocoques et à pneumocoques duement authentifiés, et de bon nombre de méningites à germes non identifiés qui ont relevé d'un traitement de ce type au total près de trois méningites sur quatre.

Il est en effet acquis que de tels germes trouvent un traitement de choix dans ces deux bêta-lactamines.

Sur le plan microbiologique Yourassowski (71) a d'ailleurs effectué une analyse *in vitro* de l'activité de la Pénicilline vis-à-vis des méningocoques et des pneumocoques.

Il en conclue qu'il convient d'utiliser ces antibiotiques dans le traitement des méningites purulentes relevant de cette étiologie.

Sur le plan clinique ces produits sont de l'avis général, ceux à prescrire en de tels cas, étant donné les bons résultats obtenus (5, 6, 9, 22, 33, 41, 45, 46, 55, 56, 57, 65).

Nous avons cependant voulu essayer de préciser lequel d'entre eux obtient les meilleurs résultats, et quel en est le meilleur mode de prescription.

Pour ce faire nous avons réalisé une étude comparative de ces beta-lactamines chez 78 malades atteints de méningite à méningocoque ou à pneumocoque (6). Nous la reproduisons ici :

— *Matériel et méthode.*

Cette étude a porté sur 78 malades répartis en deux groupes :

- *1er groupe :* 38 sujets traités par la Pénicilline seule, sans aucun autre antibiotique, à la dose de 30 millions d'unités en perfusion veineuse continue durant 14 jours.

- *2e groupe :* 25 sujets traités par l'Ampicilline, 15 g par jour :

  - soit en perfusion veineuse discontinue de 5 g dans 125 cc de sérum glucosé isotonique, toutes les huit heures;
  - soit en perfusion veineuse continue.

Différents critères ont été retenus, afin de permettre une classification des résultats :

— *Succès franc :* ce terme a été retenu pour les cas où : l'effet du traitement a été immédiat, avec disparition des signes de gravité et de la fièvre au plus tard le 4e jour; la guérison totale et définitive clinique et biologique avant le 15e jour.

— *Résultats discutables :* ce terme a été retenu pour les cas où :

- l'insuccès thérapeutique est apparu, décès, séquelles, complications, mais aussi,
- guérison retardée, fièvre au-delà du 4e jour,
- poursuite du traitement nécessaire après le 15e jour.

— *Séquelles :* sous ce terme ont été classés :

- les cloisonnements méningés,
- les surdités,
- les paralysies d'origine centrale,
- les rechutes.

— *Résultats :*

Nous reproduisons dans le tableau suivant les pourcentages correspondants à cette classification en fonction de l'étiologie :

	Guérison	Séquelles	Décès
Méningocoque	88 %	7 %	5 %
Pneumocoque	77 %	16 %	7 %
Germe inconnu	68 %	14 %	18 %
Autres germes	55 %	14,5 %	30,5 %
TOTAL	72	13	15

Nous avons ensuite repris ces résultats en fonction de l'antibiotique utilisé et, en ne tenant compte en outre que de trois groupes étiologiques : méningocoque, pneumocoque, germes non identifiés.

PENICILLINE SEULE

	Méningocoques		Pneumocoques		X		Total	
	Nbre de mal.	%	Nbre de mal.	%	Nbre de mal.	%	Nbre de mal.	%
Succès francs ..	14	88	11	90	8	80	33	87
Discutables. ..	2	12	1	10	2	20	5	13
TOTAL	16	100	12	100	10	100	38	100

AMPICILLINE SEULE

	Méningocoques		Pneumocoques		X		Total	
	Nbre de mal.	%	Nbre de mal.	%	Nbre de mal.	%	Nbre de mal.	%
Succès francs ..	5	58	5	70	6	100	18	72
Discutables ..	7	42	2	30	0	0	7	28
TOTAL	12	100	7	100	6	100	25	100

De cette étude il ressort que :

— La fréquence des succès discutables est plus grande pour l'Ampicilline que pour la Pénicilline.

— L'activité de la Pénicilline serait donc de meilleure qualité, ou du moins plus régulière.

C'est en effet à partir du 4e jour, comme le souligne notre classification que l'activité de l'Ampicilline semble se dissocier de celle de la Pénicilline; nous y reviendrons.

Ces chiffres soulignent certes une impression clinique

mais ils ont valeur statistique (vérification par la méthode du X^2).

— Toutefois nous devons noter que : l'Ampicilline a pu dans cinq cas améliorer des résultats discutables de la Pénicilline. Pour six malades où l'Ampicilline n'avait donné qu'un résultat discutable, malgré le relais par la Pénicilline le succès n'a pu être obtenu pour trois d'entre eux que par un traitement par le Chloramphénicol ou la Tétracycline.

En fait les pourcentages de guérison de l'infection sont identiques dans les deux séries. Il n'existe donc qu'une différence d'activité entre ces deux produits se traduisant par la rapidité et la continuité dans l'amélioration au-delà du 4e jour de traitement. Ceci en faveur de la Pénicilline.

— *Différentes hypothèses* peuvent être évoquées pour expliquer cette variation :

- la dose de 15 g d'Ampicilline utilisée ne semble pas pouvoir être augmentée par crainte de voir apparaître une réaction d'intolérance tandis que les doses de 20 à 40 millions d'unités de Pénicilline sont courantes dans le traitement des infections en milieu hospitalier;
- le mode d'administration discontinue de l'Ampicilline a été peut-être moins efficace que le mode continue, à une flèche de concentration marquée durant la première heure succédant des concentrations sériques trop basses;
- il est également envisageable que le passage de l'antibiotique à travers la barrière méningée, soit moins favorable au fur et à mesure que l'inflammation des méninges diminue et que ceci soit plus marqué pour l'Ampicilline que pour la Pénicilline, en particulier à partir du 4e jour de traitement efficace, où l'on se trouverait dans des conditions proches de l'état normal de la barrière hémato-méningée.

— *Ce sont ces hypothèses,* émises en fonction des résultats cliniques que nous avons voulu vérifier.

Elles nous semblent en effet présenter de l'intérêt dans la mesure où ce qu'elles peuvent impliquer se prolonge dans la conduite thérapeutique de la majorité des méningites bactériennes.

— *Sur le plan thérapeutique* nous nous croyons autorisés en fonction de ces résultats uniquement (4, 6) à préconiser l'emploi de la Pénicilline seule en perfusion continue dans les cas de méningites à méningocoque ou à pneumocoque.

L'Ampicilline en injection intra-veineuse discontinue semblant préférable, du fait du plus large spectre dans les méningites bactériennes à germes non identifiés.

— Toutes les autres méningites relevant d'une antibiothérapie sur mesure dont l'efficacité sera appréciée cliniquement mais aussi par les techniques microbiologiques modernes d'un laboratoire d'antibiothérapie.

Etude expérimentale sur l'animal

Les notions cliniques et thérapeutiques que nous avons rappelées sont à l'origine de la partie expérimentale de notre travail.

En effet, les méningites bactériennes sont des urgences thérapeutiques, leur étiologie le plus souvent méningococcique justifiant un traitement immédiat par la Pénicilline ou l'Ampicilline.

Ce traitement apparaît efficace identiquement jusqu'au 4e jour de l'évolution, date à partir de laquelle les succès sont plus francs pour la Pénicilline que pour l'Ampicilline, ces deux beta-lactamines étant administrées par voie veineuse.

Il nous a donc paru nécessaire de contrôler expérimentalement les pharmacocinétiques de ces deux antibiotiques, non seulement entre elles mais encore comparativement pour chacun d'entre eux en fonction de leur mode d'administration; intra-veineux, direct (donc discontinue) et perfusion veineuse lente.

Ceci nous permettant, en outre, d'apprécier la valeur des hypothèses émises cliniquement pour expliquer la différence d'action entre ces deux antibiotiques qualitativement, et selon leur mode d'action

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Matériel et méthodes.

1° *Choix de l'animal.*

Nous avons utilisé le chien comme animal d'expérience; plusieurs raisons ont présidé à ce choix :

— sur le plan anatomique le système lacunaire ventriculo-méningé du chien est proche de celui de l'homme, avec toutefois la notion de villosités Arachnoïdiennes qui si elles existent chez le nourrisson deviennent chez l'homme adulte les granulations de Pacchioni; et l'existence discutée chez l'animal du trou de Magendie et des trous de Luschka qui seraient remplacés par de nombreux pertuis de petite taille (49);

— la physiologie du L.C.R. du chien, quant à son origine, sa circulation et sa résorption, est de même comparable à celle de l'homme (49);

— la corpulence et la morphologie de cet animal permettent des manipulations et des prélèvements faciles;

— enfin il s'agit d'un animal résistant, en particulier aux techniques d'anesthésie, par rapport au lapin ou au chat par exemple;

— le poids moyen des chiens utilisés était de 12,6 kg.

2° *Choix des antibiotiques et de leur posologie.*

Nous ne reviendrons pas sur les raisons qui ont motivé le choix de la Pénicilline et de l'Ampicilline, elles ont été développées dans la partie clinique de notre travail.

Nous rappellerons seulement leur structure :

La Pénicilline G est le Benzyl Penicillinate de sodium; il s'agit d'une pénicilline naturelle de poids moléculaire 334,40. Parmi les autres pénicillines naturelles c'est celle qui réunit le maximum d'avantages (69) et qui est la plus couramment utilisée.

L'Ampicilline est une pénicilline semi-synthétique, la D-alpha-amino-Benzyl-Pénicilline, de poids moléculaire 348,41. Elle est obtenue par acylation chimique de l'acide 6-amino-pénicillanique, défini par BATCHELOR en 1959. Par rapport aux autres pénicillines naturelles et semi-synthétiques elle est utilisable dans les infections à batonnets gram négatif.

Elles appartiennent toutes deux au groupe des bêta-lactamines.

Nous avons voulu adapter les posologies utilisées pour chacun de ces deux antibiotiques aux posologies habituellement utilisées en clinique humaine, à savoir :

— Pour l'Ampicilline : 200 mg/kg/J.

— Pour la Pénicilline : 400 000 U.I./kg/J.

Ces doses dont de plus comparables entre elles (63).

En fonction de cette posologie ces antibiotiques ont été administrées en une fois à une dose égale à la moitié de la dose quotidienne totale.

Soit pour chaque animal :

— Ampicilline : 1 g,

ou

— Pénicilline : 2 000 000 d'U.I.

3° *Préparation de l'animal et anesthésie.*

Chaque animal à jeun, est prémédiqué par une injection intra-veineuse de solution à 5 mg/ml d'Acepromazine base à la dose de 1 mg/kg, un quart d'heure avant l'expérience. Dès que l'animal présente les premiers signes cliniques de cette prémédication (troubles de l'équilibre, chute, il est aussitôt installé en décubitus latéral gauche ou droit sur une table opératoire. Ces tables en U sont celles habituellement utilisées pour la chirurgie expérimentale de l'animal. Les pattes avant et arrière sont fixées, au moyen de sangles à clés, à la table, afin de conférer à l'animal l'immobilité.

Un catheter veineux percutané, relié à une tubulure de perfusion de soluté isotonique d'entretien, est aussitôt mis en place au niveau de la face externe de la patte arrière droite ou gauche.

L'induction de l'anesthésie est aussitôt réalisée par du

Pentobarbital sodique à 5 % par la voie veineuse ainsi créée, à la dose de 100 à 150 mg, d'une solution de 200 mg dans 20 ml de sérum physiologique.

Dans les minutes suivantes, est mise en place une intubation trachéale afin de pallier à tout risque respiratoire.

Nous n'avons jamais eu à utiliser d'appareil de ventilation assistée au cours de nos expériences.

L'entretien de l'anesthésie est assurée par l'injection dans la tubulure de perfusion, de 10 à 20 ml de la solution toutes les 30 à 40 minutes pendant toute la durée de l'expérimentation.

Nous avons ainsi obtenu un sommeil profond de tous les animaux, ceci facilitant les prélèvements.

4° *Technique d'administration de l'antibiotique.*

Pour chacun des antibiotiques deux techniques d'administration ont été utilisées :

— l'injection intra-veineuse directe à la seringue de 2 000 000 d'U.I. de Pénicilline ou de 1 g d'Ampicilline, dilués dans 10 ml de sérum physiologique, a été effectuée en moins d'une minute par ponction directe de la tubulure de perfusion, préalablement clampée en amont puis déclampée à la fin de l'injection;

— la perfusion intra-veineuse lente de 1 g d'Ampicilline ou de 2 millions d'U.I. de Pénicilline dilués dans 120 ml de sérum glucosé isotonique a été effectuée par la même voie en une heure de temps, ceci avec un débit constant, vérifié plusieurs fois au cours de l'expérience au niveau du filtre de la tubulure de perfusion et a nécessité un débit de quarante gouttes par minute.

En effet, une goutte de solution aqueuse, telle que la réalise le perfusat utilisé de 120 ml, représente 0,05 ml.

Toutes les perfusions pratiquées ont répondu à cette règle.

Aussitôt la perfusion d'antibiotique terminée, le flacon est remplacé par un soluté d'entretien identique à celui mis en place chez les animaux recevant l'antibiotique en une injection.

5° *Répartition des animaux en lots.*

Nous avons individualisé deux lots de chiens, chacun d'eux recevant un antibiotique différent. A l'intérieur de chaque lot les animaux ont été séparés en deux groupes, chacun d'eux recevant l'antibiotique du groupe de façon différente, à savoir en intra-veineuse directe ou en perfusion veineuse lente. Nous avons utilisé un total de 20 chiens.

Le lot I : a comporté 10 chiens répartis en deux groupes de 5 chiens chacun.

— Le 1er groupe comprenant les chiens A, B, C, D, E, a reçu 1 g d'Ampicilline par voie intraveineuse en moins d'une minute.

— Le 2e groupe comprenant les chiens A', B', C', D', E', a reçu la même dose de 1 g d'Ampicilline dans 120 ml de soluté glucosé isotonique en une heure de perfusion veineuse lente.

Le lot II : comprenait également 10 chiens répartis en deux groupes de 5 chiens chacun.

— Le 1er groupe comprenant les chiens G, H, J, K, L, a reçu 2 millions d'U.I. de Pénicilline G par voie intraveineuse en moins d'une minute.

— Le 2e groupe comprenant les chiens G', H', J', K', L', a reçu également 2 millions d'U.I. de Pénicilline mais en perfusion lente.

Il est à signaler que ne figurent dans ces deux lots que les vingt animaux pour lesquels l'expérience a pu être menée jusqu'au bout sans incident, c'est-à-dire pour lesquels il n'est pas apparu :

— d'accident d'anesthésie

— d'erreur de temps au cours de la perfusion,

- d'incident au cours des prélèvements sanguins et liquidiens (en particulier pas de piqûre vasculaire lors de la ponction atlo-occipitale).

Pour réaliser cette expérimentation sur un total de 20 animaux, que nous nous étions fixé au départ, il nous a été nécessaire d'opérer sur une trentaine de chiens. Aucun d'entre eux n'ayant été utilisé deux fois.

6° *Nature, horaires et techniques de prélèvement.*

— *Nature des prélèvements.*

Des prélèvements pour dosages microbiologiques ont porté sur des échantillons de sang et de liquide céphalo-rachidien.

Il a chaque fois été pratiqué un prélèvement témoin avant toute injection d'antibiotique.

Des prélèvements de L.C.R. au début et en cours d'expérience ont été effectués à des fins d'analyse cyto-chimique chez certains animaux, du 1er et du 2e lot. Ils ont permis de vérifier qu'il n'existait pas de réaction au niveau du L.C.R. secondaire à l'irritation méningée par l'aiguille de ponction atlo-occipitale.

Des prélèvements de L.C.R. aux fins d'études physico-chimiques n'ont pas été utilisables valablement.

— *Les horaires de prélèvements* ont été identiques pour chaque animal et déterminés en prenant comme temps O l'horaire du début de l'injection intra-veineuse ou de la perfusion veineuse lente.

- Le prélèvement témoin de sang et de L.C.R. a toujours été pratiqué avant le temps O.
- Les autres prélèvements ont eu lieu par rapport au temps O de la façon suivante :
  - temps I : demi-heure après l'injection ou le début de la perfusion;
  - temps II : première heure;
  - temps III : deuxième heure;
  - temps IV : troisième heure;
  - temps V : quatrième heure.
- Les prélèvements de sang et de L.C.R. aux temps indiqués n'ont jamais été espacés de plus de deux minutes étant donné la présence de deux expérimentateurs opérant simultanément.
- Ceci a nécessité douze prélèvements par animal, soit un total de 240 pour l'ensemble de notre étude.

— *Les prélèvements sanguins :* les échantillons sanguins ont été prélevés par ponction veineuse à l'aiguille avec chaque fois du matériel à usage unique.

Le siège des prélèvements sanguins s'est toujours situé aux veines des membres antérieurs, injections et perfusions étant pratiquées aux seules veines des membres postérieurs.

Les échantillons de sang veineux de 4 à 5 ml chacun sont répartis aussitôt en deux tubes à hémolyse stérile contenant une goutte d'Hérapine.

Chaque tube est aussitôt centrifugé pendant cinq minutes à 2 000 tours/minute, le surnageant est alors réparti en deux tubes à hémolyse stérile à l'aide d'une pipette Pasteur.

Chacun de ces tubes portant mention de l'animal, de l'antibiotique et de son mode d'administration ainsi que de l'horaire. Exemple : A. Ampi. P. Tp II Sg.

Ces tubes sont, dans les dix minutes qui suivent le prélèvement de l'échantillon, entreposés au congélateur à —20°C.

— *Les prélèvements de liquide céphalo-rachidien :* l'anatomie des corps vertébraux du chien et en particulier l'orientation des apophyses épineuses rend impossible les prélèvements de liquide céphalo-rachidien par voie lombaire (49). Nous avons donc utilisé la voie sous-occipitale comme la plupart des auteurs (35, 36, 37, 38, 39, 44, 10, 49).

La technique de la ponction atloïdo-occipitale du chien est décrite dans la thèse de Pittion (49).

Nous rappellerons simplement que l'anesthésie facilite ce geste chez l'animal.

Nous avons utilisé des aiguilles à usage unique, munie d'un mandrin, mesurant 9 cm de long et 1 mm de diamètre.

Une fois la région rasée et désinfectée l'animal étant en décubitus latéral, la tête fléchie, l'aiguille est enfoncée entre 1 et 2 cm de la protubérance occipitale oblique en bas et en avant. Dès que les plans cutanés et musculaires sont franchis on perçoit le ressaut correspondant à la traversée de la membrane atloïdo-occipitale et du ligament.

On retire alors le mandrin et le L.C.R. s'écoule goutte à goutte. Les échantillons de 1 à 2 ml sont alors prélevés dans des tubes à hémolyse stérile, préalablement étiquettés puis stockés au congélateur à —20°C comme les échantillons de Plasma. Afin d'éviter les risques de lésion vasculaire lors de telles ponctions nous avons laissé en place l'aiguille pendant toute la durée de l'expérience (quatre heures). Nous avons eu soin avant chaque nouveau prélèvement de laisser couler quelques gouttes de L.C.R. afin d'évacuer l'espace

mort que constitue l'aiguille et surtout afin d'obtenir un échantillon de L.C.R. reflet de la concentration réelle en antibiotique lors du dosage.

Entre chaque prélèvement le mandrin était soigneusement remis en place.

Nous n'avons observé aucun incident en utilisant cette technique. L'ensemble de la manipulation pour chaque animal nécessite environ cinq heures trente minutes y compris le temps de préparation.

Toutes les expériences ont été effectuées dans le laboratoire de Chirurgie Expérimentale Alexis Carrel.

Les dosages.

La totalité des dosages de Pénicilline et d'Ampicilline a été effectuée par les soins du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine (Professeur Monnier - Docteur Bourse).

La méthode utilisée a été la suivante (20,42) : étude par diffusion horizontale sur un milieu gélosé dont la composition est :

Peptone S.T.	6	g
Digestion pancréatique et caséine	4	g
Levure de Bière	3	g
Extrait de viande	1,50	g
Dextrose	1	g
Agar	15	g

pour 1 litre d'eau distillée (pH 6,5 - 6,6 après stérilisation)

1° *Pour l'Ampicilline* la souche test est : Sarcina lutéa ATCC 9341 : à partir d'une culture de Sarcina lutéa sur gélose inclinée, on ensemence un bouillon nutritif ordinaire avec une anse de culture et l'on porte à 37°C pendant vingt heures. La densité optique de cette dernière culture est ajustée à 0,16 avec du bouillon stérile à la longueur d'onde de 580 μ.

Après fusion, le milieu de dosage est refroidi à +45°C au bain-marie, ensemencé avec 1 ml de culture précédente pour 49 ml de gélose, puis coulé en boîte de pétri sur table à niveau (7 ml par boîte de 10 cm de diamètre).

2° *Pour la Pénicilline* la souche test est : Bacillus subtilis ATCC 6633. L'ensemencement du milieu de dosage est réalisé comme précédemment en utilisant cependant, pour inoculum une suspension de spores de Bacillus Subtilis convenablement ajustée.

Le dépôt des étalons et des produits est réalisé au moyen de perles de porcelaine insolante, selon le procédé préconisé par Lightbown (Bull. O.M.S. 1957). Ces perles ont une capacité moyenne de 25 microlitres. Elles sont régénérées au four à moufle à 500°C avant l'utilisation. Chaque boîte reçoit 4 perles disposées symétriquement aux extrémités de deux diamètres orthogonaux.

La gamme étalon comporte 7 concentrations d'antibiotique croissant de 2 en 2 depuis 0,01 μ g/ml jusqu'à 0,8 u ml/g comme point médian de référence. La solution mère titre 1 000 μ g/ml et les dilutions successives sont effectuées en tampon phosphate pH 6 de formule suivante :

Phosphate monopotassique..	8	g
Phosphate dipotassique..	2	g
Eau distillée q.s.d...	1 000	ml

additionné ou non de sérum de chien à 10 % selon que l'on dose l'antibiotique soit dans le plasma soit dans le L.C.R.

L'étalonage est réalisé à chaque série de dosage. Chaque boîte de la gamme reçoit 2 perles, imprégnées de la dilution titrant 0,1 μ g/ml et 2 perles imprégnées de l'une des 6 autres dilutions. On réalise ainsi 3 boîtes pour chaque dilution, c'est-à-dire que l'on obtient 6 diamètres d'inhibition pour chaque point et 36 pour le point médian de référence.

Après correction des résultats de chaque boîte en fonction de la moyenne observée pour le point médian et détermination de la moyenne de chaque point, la courbe d'étalonnage théorique est calculée en portant en abcisse les diamètres d'inhibition et en ordonnée les logartihmes des concentrations correspondantes.

Chaque dosage est pratiqué dans les mêmes conditions que chacun des points d'étalonnage. Chaque boîte de dosage reçoit 2 perles imprégnées d'étalon titrant 0,1 μ g/ml et 2 perles du produit à doser. Ainsi chaque résultat exprime la moyenne de 6 dosages après correction si nécessaire, selon la moyenne observée pour le point médian.

RESULTATS

Les résultats des dosages effectués pour les deux antibiotiques, en tenant compte du mode d'administration de chacun d'eux dans chaque groupe de chaque lot, sont exprimés en μ g/ml, tant pour les concentrations sériques que pour les concentrations dans le L.C.R.

Ils sont exposés dans les tableaux suivants.

I. *Les résultats obtenus.*

Les concentrations au temps O, correspondant aux prélèvements pour « dosage témoin » sont toutes inférieures à 0,01 μ g/ml; nous n'avons donc pas jugé utile de les rapporter dans les tableaux suivants.

II. *Fiabilité des résultats et valeur statistique.*

La lecture directe des taux de concentrations permet de constater que :

— Dans le 1er lot le chien D et le chien C' du groupe 2 présentent des taux de concentration en Ampicilline au niveau du L.C.R. supérieurs à ceux des autres animaux des mêmes groupes. Aucune raison expérimentale n'a pu être retenue pour l'expliquer, il n'y avait pas en particulier de piqûre vasculaire, ni de différence de poids marquée.

Dans ces mêmes groupes les autres taux de concentration sont d'allure homogène.

— Dans le 2^{e} lot, le chien G du 1er groupe et le chien G' du 2^{e} groupe présentent de la même façon un taux de concentration liquidienne en Pénicilline supérieur à ceux des autres animaux.

Là non plus aucune raison expérimentale mini-microbiologique n'a pu être mise en cause.

Le reste de l'ensemble étant encore d'aspect homogène.

AMPICILLINE
1 g intraveineux direct

CHIEN	POIDS (kg)	CONCENTRATION SERIQUE EN μ g/ml					CONCENTRATION DU L.C.R. EN μ g/ml				
		30e mn	1re H	2e H	3e H	4e H	30e mn	1re H	2e H	3e H	4e H
A	14	12,5	6,20	3,48	0,92	0,50	0,04	0,18	0,02	< 0,01	< 0,01
B	15	10,5	7,27	2,63	1,65	0,60	0,06	0,09	0,09	0,08	0,07
C	13	15,2	7,80	4,36	2,04	1,00	0,04	0,09	0,07	0,07	0,04
D	12	13,2	7,92	3,88	2,54	0,89	1,16	0,68	0,49	0,22	0,14
E	14	26,2	7,60	3,28	1,21	0,62	0,58	0,55	0,41	0,15	0,03
Moyennes Pondérées des concentrations		15,52	7,33	3,49	1,64	0,71	0,35	0,30	0,20	0,10	0,05

AMPICILLINE

1 g en perfusion lente de une heure

CHIEN	POIDS (kg)	CONCENTRATIONS SERIQUES EN μ g/ml					CONCENTRATIONS DU L.C.R. EN μ g/ml				
		30e mn	1re H	2e H	3e H	4e H	30e mn	1re H	2e H	3e H	4e H
A'	10	26,2	38,5	15,6	6,98	2,28	> 0,01	0,07	0,18	0,12	0,05
B'	9	23,8	32,6	14,1	6,76	3,52	> 0,01	0,13	0,54	0,31	0,17
C'	13	27,6	33,2	14,6	5,68	1,83	0,11	0,33	0,11	0,06	0,05
D'	11	23,4	46,0	15,5	5,84	3,26	> 0,01	0,10	0,33	0,32	0,28
E'	13	27,2	44,6	13,6	5,76	1,75	> 0,01	0,11	0,41	0,06	0,06
Moyennes Pondérées des concentrations		25,8	39,2	14,6	6,13	2,44	0,03	0,15	0,30	0,16	0,11

PENICILLINE G

2 000 000 d'U.I. - Intraveineux direct

CHIEN	POIDS (kg)	CONCENTRATION SERIQUE EN μ g/ml					CONCENTRATION DU L.C.R. EN μ g/ml				
		30e mn	1re H	2e H	3e H	4e H	30e mn	1re H	2e H	3e H	4e H
G	11	28,8	14,2	6,22	2,12	0,43	0,52	0,85	0,29	0,21	0,08
H	13	23,2	15,6	6,16	2,06	0,53	0,16	0,24	0,11	0,06	0,03
J	15	23,8	15,0	6,32	3,25	0,92	0,12	0,23	0,15	0,09	0,07
K	13	22,4	11,3	6,10	2,17	0,50	0,09	0,11	0,08	0,07	0,04
L	10	24,4	13,7	5,44	2,89	0,86	0,15	0,18	0,16	0,13	0,12
Moyennes Pondérées des concentrations		23,4	13,9	6,08	2,51	0,65	0,19	0,30	0,15	0,10	0,06

PENICILLINE G

2 000 000 d'U.I. en perfusion lente de une heure

CHIEN	POIDS (kg)	CONCENTRATIONS SERIQUES EN μ g/ml					CONCENTRATIONS DU L.C.R. EN μ g/ml				
		30e mn	1re H	2e H	3e H	4e H	30e mn	1re H	2e H	3e H	4e H
G'	13	35,3	51,8	32,8	5,89	3,16	0,52	0,95	0,55	0,22	0,13
H'	15	36,3	49,7	23,4	4,97	2,72	0,17	0,32	0,13	0,06	0,03
J'	15	34,2	56,1	25,0	5,67	2,85	0,18	0,25	0,19	0,17	0,07
K'	17	34,7	54,7	23,0	5,64	3,23	0,12	0,13	0,09	0,07	0,05
L'	10	35,6	52,0	27,2	6,25	3,28	0,16	0,20	0,18	0,15	0,12
Moyennes Pondérées des concentrations		35,2	53	26	5,61	3,03	0,22	0,35	0,21	0,13	0,08

L'existence de tels résultats, représentants sur notre échantillonnage total de 20 les 1/5 des cas, nous avons voulu savoir s'ils modifiaient de façon importante l'étude globale et d'autre part nous avons voulu apprécier si l'ensemble des résultats, étant donné le petit nombre total d'animaux étudiés, avait une valeur statistique de référence.

Pour ce faire nous avons utilisé l'analyse de covariance.

Nous avons comparé à chaque temps (30 minutes, première heure, deuxième heure, troisième heure, quatrième heure) les résultats des dosages effectués dans le sérum et dans le L.C.R. pour chacun des modes d'administration utilisé.

Chacun des deux échantillons était de cinq individus. Comme le poids de l'animal pouvait influencer le résultat du taux de concentration, il a été nécessaire d'avoir recours à l'analyse de covariance, où chaque observation est accompagnée du poids de l'animal correspondant.

Toutes les différences testées par cette méthode sont significatives au seuil généralement employé de 5 %. Nous pouvons donc dire, avec seulement 5 % de chances d'être inexact, que les différences des taux de concentrations constatées en fonction de la technique d'administration utilisée, représentant bien des différences réelles.

La même analyse a été effectuée pour chaque mode d'administration pour apprécier la valeur des différences entre les beta-lactamines utilisées. Là aussi toutes les différences constatées sont significatives au seuil de 5 %.

Il nous est donc permis de considérer ces résultats comme valables intrinsèquement et dans leur ensemble.

Nous nous croyons donc autorisés à tracer des courbes de variation des concentrations en antibiotique en fonction du temps en employant les moyennes de chaque échantillon pondérées par le poids des animaux.

Les différences observées entre ces courbes seront représentatives de la réalité.

III. *Traduction graphique des résultats.*

En fonction de ces données nous avons tracé des courbes

des taux de concentration en μ g/ml pour un même milieu en fonction du temps.

Chaque taux de concentration étant au temps donné le résultat de la moyenne pondérée des cinq échantillons du même groupe.

Le temps est en abcisses, les concentrations en ordonnées.

1) *Dans le sérum.*

La figure I correspond à l'Ampicilline.

La figure II correspond à la Pénicilline G.

a) Dans le sérum les taux d'Ampicilline obtenus sont comparables à ceux retrouvés par Taber et coll. (64) en ce qui concerne le prélèvement une heure après l'injection d'une dose de 150 mg/kg en intraveineux direct.

— Monnier (42) après injection intra-musculaire de 500 mg chez l'homme, retrouve aux mêmes temps dans le sérum des taux moindres durant la première heure, mais superposables à la 4e heure à ceux que nous retrouvons à la 3e heure après injection veineuse directe. Par contre les taux sériques que nous obtenons à la 4e heure après le début de la perfusion lente, sont supérieurs à ceux qu'il note à la 4e heure après l'injection intra-musculaire. Ceci peut sexpliquer par le fait que nous avons administré l'antibiotique sur la base de 200 mg/kg/J. avec, en une fois, la moitié de la dose journalière.

— Chez un chien de 26 kg Garrod et Waterworth (27) retrouvent après une injection intra-musculaire de 500 mg des taux sériques tout à fait superposables aux nôtres, lors de la perfusion continue. Ici la posologie est équivalente.

— Belsey et Tardo (10) au cours de la méningite expérimentale du chien, retrouvent après injection veineuse directe de 250 mg d'Ampicilline des taux sériques qui une heure après l'injection sont comparables à ceux que nous retrouvons une demi-heure après l'injection de 1 g. Ce sont là les seuls résultats discordants que nous ayons retrouvés dans la littérature.

— Lithander (36) : en ce qui concerne les résultats comparés des taux sériques d'Ampicilline et de Pénicilline chez le lapin, après injection veineuse directe de 12 mg

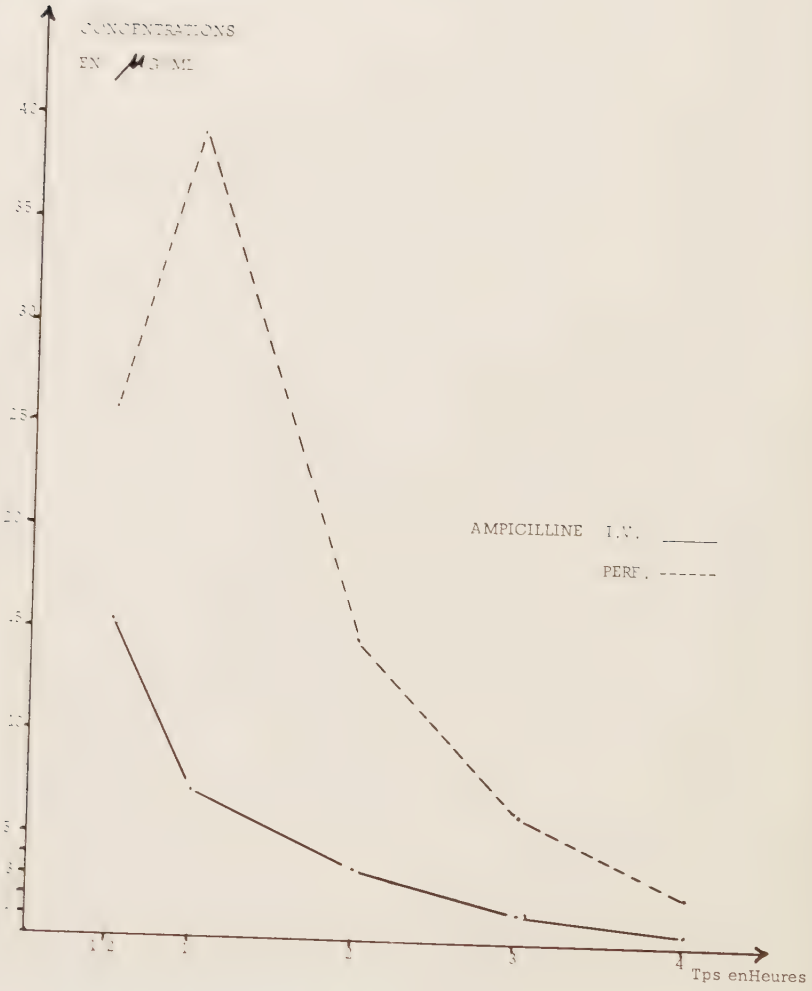

Fig. 1

TAUX SERIQUES D'AMPICILLINE

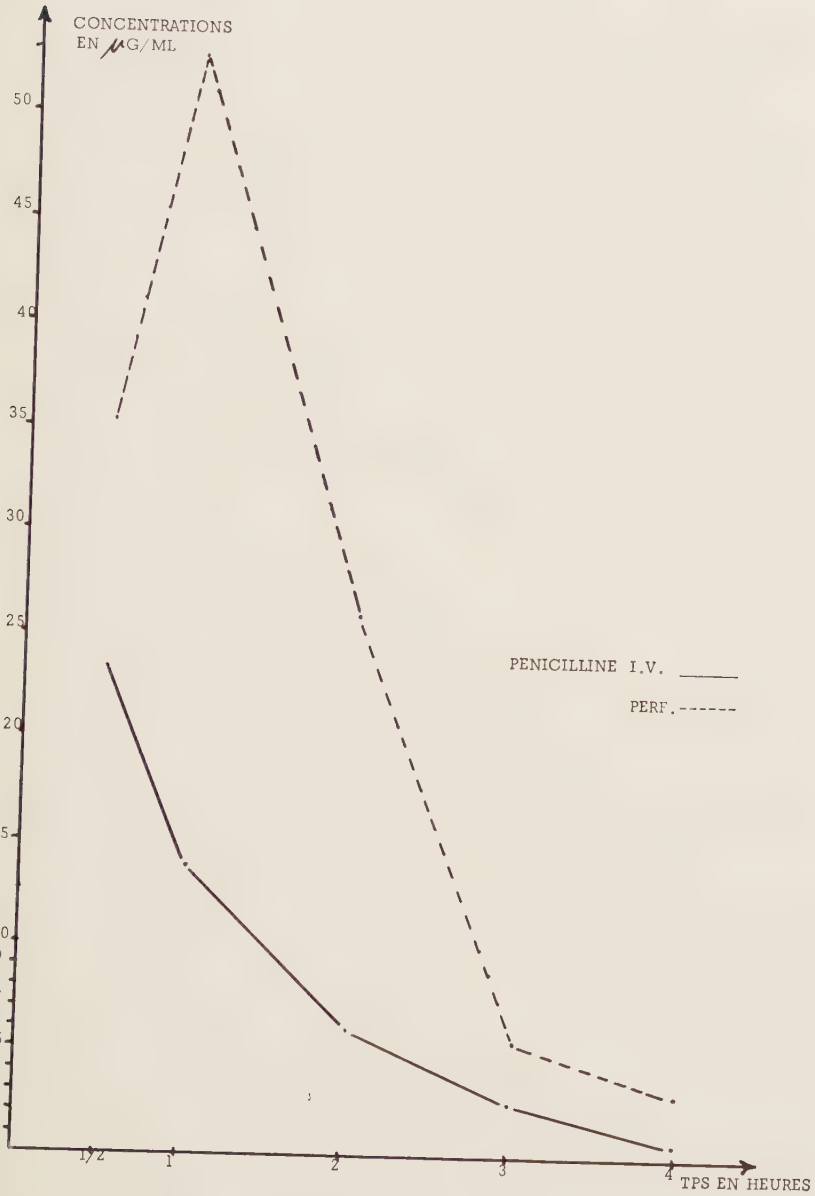

Fig. II

TAUX SERIQUES DE PENICILLINE

de l'un et de 20 000 U.I. de l'autre (doses comparables entre elles) obtient des taux sériques d'Ampicilline superposables aux nôtres.

b) Pour la Pénicilline G, Mosiychuk (44) retrouve dans le sérum des chiens, une heure après l'injection intra-carotidienne directe de 10 000 U.I./kg/J. de Pénicilline G, des taux équivalents à ceux que nous retrouvons après injection directe de 2 000 000 d'U.I. Toutefois les méthodes de dosage ne sont pas précisées et les résultats sont exprimés en unité/ml non définies mais probablement internationales.

— Lithander (35, 36, 37) après administration dans des conditions comparables et à la dose de 20 000 U.I./kg retrouve chez les animaux témoins des taux sériques moyens du même ordre, compte tenu de la moindre posologie.

— Belsey et Tardo (10) retrouvent une heure après l'injection de 400 000 U.I. de Pénicilline à des chiens de 10 à 15 kg des taux sériques entre 10 et 15 μ g/ml et après 2 heures de l'ordre de 3 μ g/ml.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude mentionnant les dosages des concentrations sériques de la Pénicilline ou de l'Ampicilline administrée en perfusion veineuse lente.

2) *Dans le liquide céphalo-rachidien.*

— La figure III représente la courbe des concentrations moyennes d'Ampicilline dans le L.C.R.

— La figure IV représente, pour la Pénicilline G, les concentrations moyennes aux temps identiques.

a) En ce qui concerne l'Ampicilline les taux liquidiens obtenus après injection intraveineuse directe sont plus élevés au cours des deux premières heures, que pour la même dose administrée en perfusion. A partir de la 2^e heure on constate le phénomène inverse.

— Belsey et Tardo (10) chez le chien sans méningite expérimentale après injection veineuse de 500 mg d'Ampicilline retrouvent une demi-heure après l'injection de 0,2 à 0,5 μ g/ml, une heure après de 0,25 à 0,5 μ g/ml, de même deux heures après l'injection. Après injection de 250 mg du même produit les taux retrouvés pendant 2 heures se situent entre 0,04 et 0,1 μ g/ml.

— Lithander (35, 36, 37) après injection à la dose de

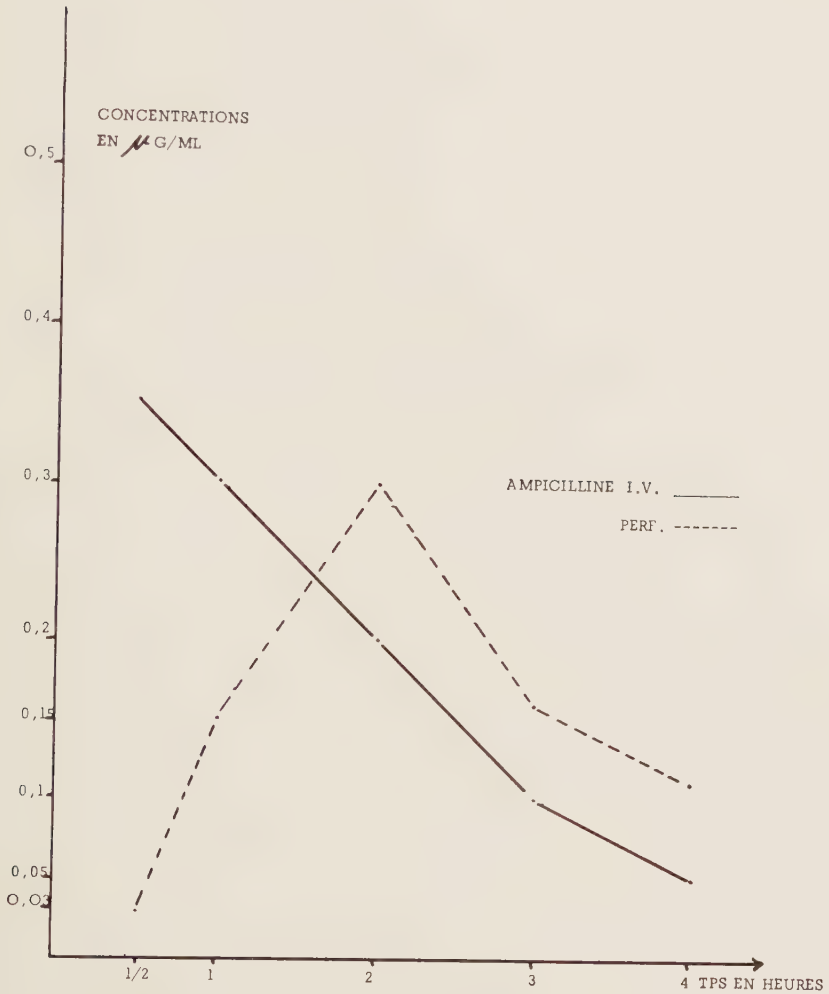

Fig . III

TAUX LIQUIDIENS D'AMPICILLINE

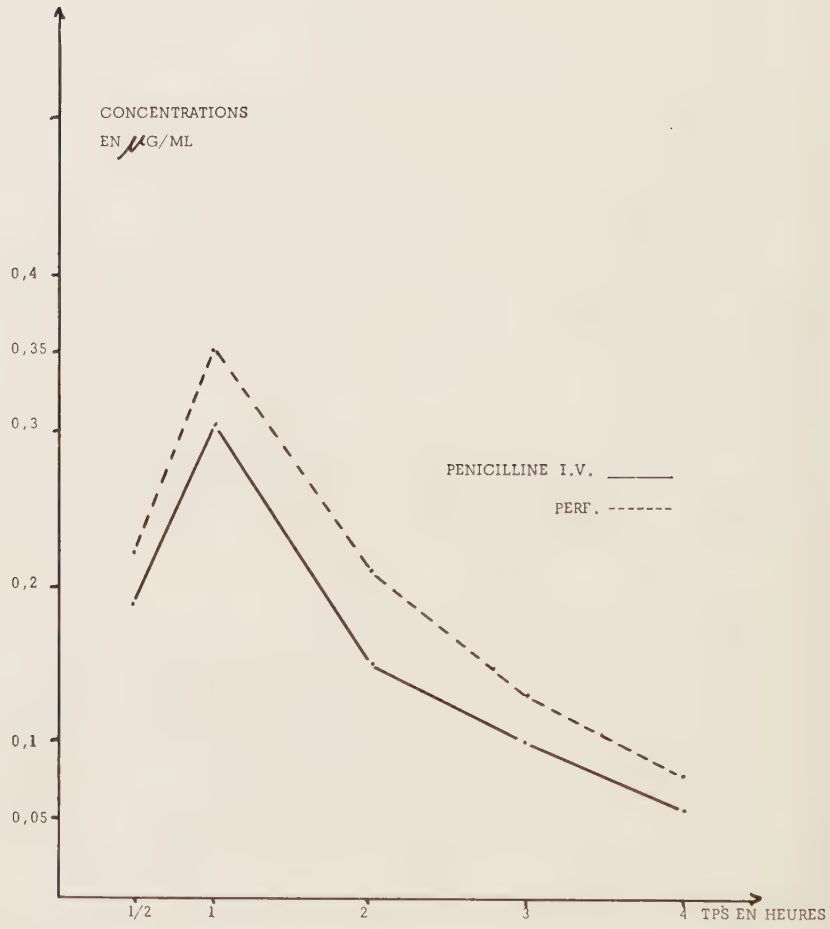

Fig . IV

TAUX LIQUIDIENS DE PENICILLINE

12 μ g/kg chez le lapin retrouve une concentration liquidienne moyenne de 0,4 μ g/ml chez l'animal témoin.

— Mozziconacci et Le Bouar (45) retrouvent chez l'enfant au 10e jour et plus du traitement efficace des méningites purulentes un taux moyen dans le L.C.R. de 0,63 μ g/ml pour une posologie de l'ordre de 200 mg/kg.

b) Les taux liquidiens de Pénicilline G que nous avons retrouvés sont supérieurs si l'antibiotique est administré en perfusion continue et ce, pendant toute la durée de l'expérience, par rapport aux taux obtenus après injection intraveineuse directe.

Les taux de concentrations moyennes mentionnés par Lithander après injection de 20 000 U.I./kg chez le lapin sans inflammation méningée sont de l'ordre de 0,1 μ g/ml

Pour Belsey et Tardo (10) les taux obtenus après injection de 300 mg sont compris entre 0,06 et 0,7 μ g/ml les deux heures suivantes.

Au total donc les résultats et leurs traduction graphique, tant en ce qui concerne les taux sériques que liquidiens d'Ampicilline et de Pénicilline se situent dans les limites habituellement rencontrées.

D'autre part étant donné leur valeur statistique différentes interprétations peuvent être envisagées sur les graphiques les résumant.

Ce sont donc là autant d'éléments formels permettant d'apprécier la valeur des hypothèses que nous avions émises à partir des données cliniques et thérapeutiques de notre expérience personnelle.

INTERPRETATION DES RESULTATS GRAPHIQUES

La lecture des courbes de concentrations permet certaines constatations concernant la technique d'administration de l'antibiotique, mais aussi elle permet de noter des différences entre les deux antibiotiques utilisés en fonction de leur mode d'administration

I. *Etude des courbes de concentration sérique.*

La figure V sur laquelle sont reportées les courbes des différentes concentrations sériques obtenues en fonction du mode d'administration et des deux antibiotiques utilisés permet certaines constatations :

1° *En ce qui concerne l'Ampicilline.*

La dose de 1 g injectée par voie veineuse, en moins d'une minute, donne des taux moindres que la même dose administrée en perfusion veineuse lente. En effet, si l'on admet que durant la première demi-heure le taux d'Ampicilline injectée par voie veineuse, retrouvé dans le sérum, est supérieur pendant la même période à celui de l'Ampicilline administrée en perfusion lente, il n'en reste pas moins que pendant trois heures trente les taux obtenus par perfusion demeurent supérieurs. L'ampicilline injectée directement ne donne donc des concentrations plus favorables que pendant 1/8^{e} du temps étudié.

2° *En ce qui concerne la Pénicilline G.*

Des constatations analogues peuvent être faites.

D'une façon plus générale l'allure des courbes de concentrations obtenues après injection intra-veineuse directe de l'un ou l'autre des deux produits, est de type exponentiel.

Le type des courbes correspondant aux taux de concen-

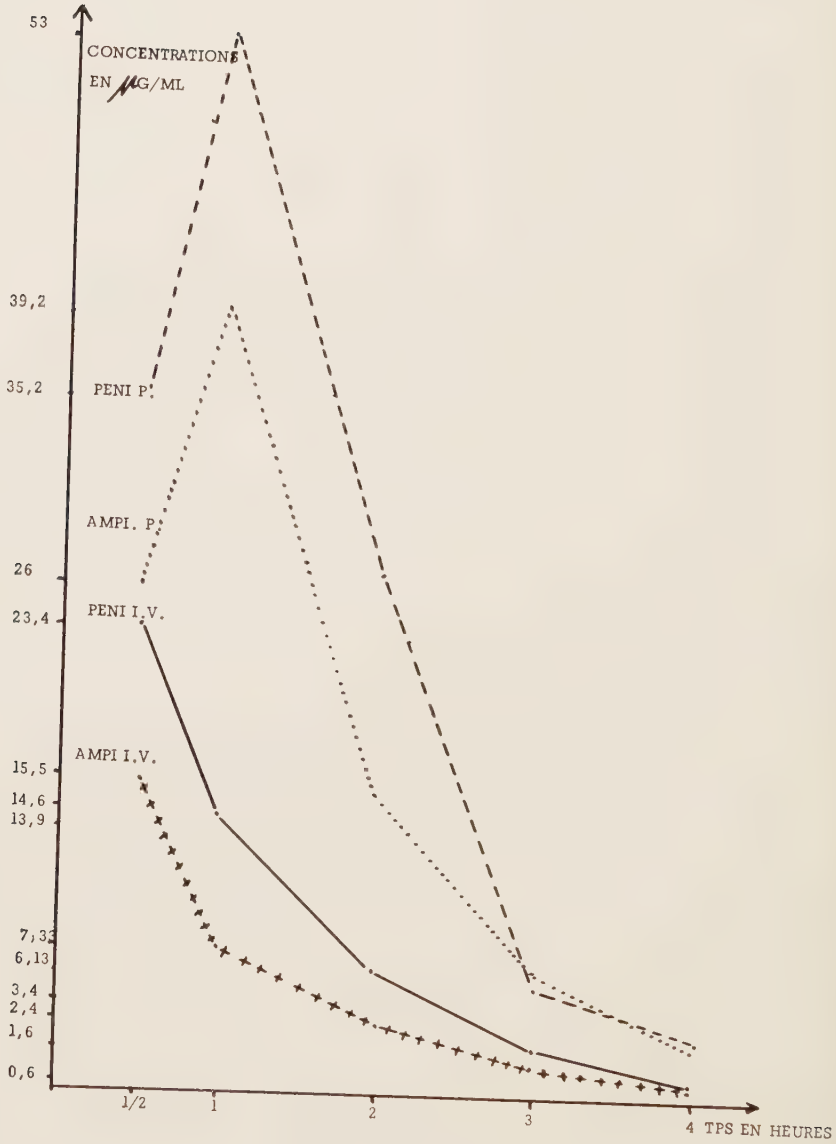

Fig. V

COMPARAISON DES TAUX SERIQUES

D'AMPICILLINE et PENICILLINE

trations après perfusion lente, permet de constater deux faits ·

— au cours de la première heure, la perfusion n'étant pas terminée, les taux sanguins d'antibiotique augmentent, et à partir de la fin de la perfusion l'allure de la courbe de concentration revêt elle aussi le type exponentiel;

— ceci permet une approche de loi de Fick :

Sachant que dans un compartiment pénètre une solution de taux constant k_0 qu'elle est éliminée avec un coefficient d'élimination A, la concentration à l'intérieur du compartiment est fonction du temps et on peut l'exprimer par la différentielle :

$$\frac{dX}{dt} = k_0 - A\,X$$

Sachant que X au temps O est nul, X peut alors s'exprimer sous la forme :

$$X = \frac{k_0}{A}\,(e - A\,t - 1)$$

exponentielle croissante ayant une asymptote à $X \frac{k_0}{A}$

La fin de la perfusion est au temps t = 1 heure, la concentration est donc X_0. A partir de ce temps t = 1 heure, la concentration X peut s'exprimer par :

$$X = X_0 - e - A\,t$$

Les courbes observées pour les deux perfusions, peuvent être considérées donc, comme représentatives de la loi de Fick, ceci confirme leur validité.

3° Si l'on compare, toujours sur la figure V, les courbes des taux de concentrations des différents antibiotiques entre elles, il est évident que les taux sériques les plus élevés et pendant le plus de temps sont obtenus par la Pénicilline en perfusion veineuse lente.

Viennent ensuite : l'Ampicilline en perfusion, la Pénicilline G en injection veineuse rapide et enfin l'Ampicilline en injection rapide.

D'une façon plus schématique on peut calculer que :

— l'Ampicilline en perfusion lente permet d'obtenir des taux sériques en moyenne quatre fois et demi plus élevés que la même dose injectée directement et ce pendant plus de 3 heures et demi;

— la Pénicilline G en perfusion lente permet d'obtenir des taux sériques en moyenne près de quatre fois plus élevés que la même dose injecée directement et ce pendant plus de 3 heures et demi;

— de plus la Pénicilline perfusée lentement donne des taux sériques en moyenne une fois et demi plus élevés que l'Ampicilline en perfusion et ce durant 3 heures, et près de cinq fois plus élevés que ce même antibiotiques administré en injection directe et alors pendant plus de 3 heures et demi.

II. *Etude des courbes de concentrations dans le L.C.R.*

Nous avons rapporté sur la figure VI les courbes des différentes concentrations liquidiennes obtenues en fonction du mode d'administration et des deux beta-lactamines utilisées.

1° *Pour l'Ampicilline.*

La perfusion intraveineuse de 1 g donne un taux de concentration supérieur à celui obtenu dans le L.C.R. après injection directe durant 2 heures 20 minutes environ et à partir de 1 heure 40 minutes après le début de la perfusion, laps de temps pendant lequel les taux liquidiens obtenus par injection veineuse directe sont nettement supérieurs.

Il semble donc, que pendant près de la moitié du temps de notre expérimentation l'Ampicilline injectée directement soit supérieure, et que le phénomène inverse se produise durant la deuxième moitié.

D'autre part la courbe des concentrations liquidiennes de l'Ampicilline à partir de la demi-heure suivant l'injection veineuse directe est d'allure exponentielle et parallèle à celle des concentrations sériques pour le même antibiotique administré selon la même modalité.

2° *Les concentrations liquidiennes de Pénicilline G.*

Ici, les taux de concentrations obtenus par l'un ou l'autre mode d'administration utilisé se traduisent graphiquement

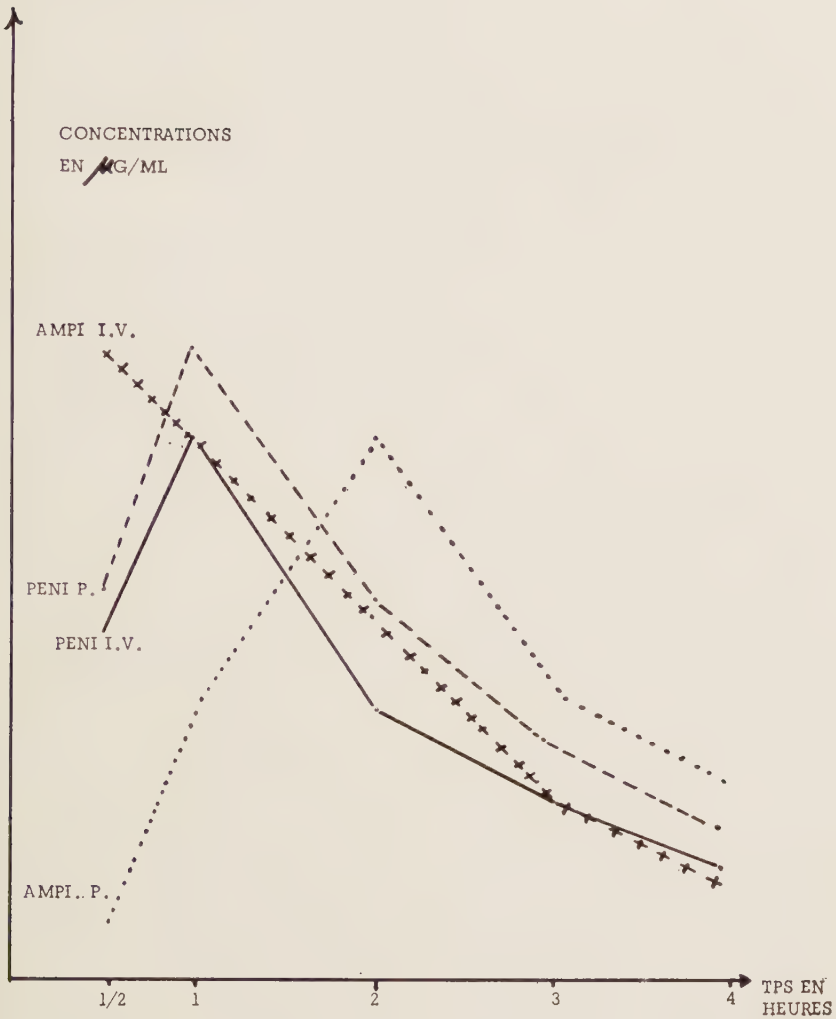

Fig. VI

COMPARAISON DES TAUX LIQUIDIENS
D'AMPICILLINE ET DE PENICILLINE.

par des courbes parallèles. Il convient, toutefois, de noter que la perfusion veineuse lente de Pénicilline donne un taux supérieur à celui de l'injection veineuse directe et ce dès les trente premières minutes suivant l'injection.

Toutefois, ce taux ne représente en moyenne qu'un écart de 0,03 μ g/ml. Par ailleurs, l'allure des courbes représentant les concentrations de Pénicilline G dans le L.C.R. est identique à la courbe sérique de Pénicilline G perfusée, quel que soit le mode d'administration de l'antibiotique.

3° *Si nous comparons les courbes des différents taux de concentration pour les deux antibiotiques.*

— Nous constatons que les écarts entre les taux liquidiens d'Ampicilline injectée directement et de Pénicilline G perfusée sont minimes dès la 45e minute suivant le début de l'injection, la Pénicilline G perfusée donnant des taux de très peu préférentiels mais durant plus de 3 heures.

— L'Ampicilline perfusée donne des taux préférentiels avec un écart du même ordre que le précédent, mais durant moins de temps : 75 minutes environ.

— Il semble donc sur le plan théorique que les taux liquidiens les plus élevés pendant le plus de temps soient obtenus par la Pénicilline G en perfusion, taux cependant très proches de ceux obtenus pendant le même temps ou moins, grâce à l'Ampicilline injectée directement.

La lecture et l'interprétation des courbes des concentrations est donc délicate dans le L.C.R. étant donné le peu d'écarts que l'on peut noter entre les différents antibiotiques et aussi en raison des taux minimes obtenus.

Trois faits semblent cependant à retenir et qui opposent la Pénicilline G et l'Ampicilline :

- l'allure homogène des courbes de concentration de Pénicilline quel que soit leur mode d'administration;
- l'écart important des concentrations d'Ampicilline dans le L.C.R. dans les deux premières heures en fonction du mode d'administration;
- la précocité d'un taux relativement élevé d'Ampicilline dans ce milieu, par rapport à celui de la Pénicilline, en ce qui concerne l'injection intraveineuse de ce premier antibiotique.

Il n'est toutefois pas possible de quantifier de façon indiscutable les écarts observés entre ces différentes concentrations.

4° *La notion de C.M.I.*

La notion de concentration minimale inhibitrice des antibiotiques étudiés vis-à-vis des germes qui nous préoccupent le plus en clinique, est un facteur non négligeable dans l'interprétation de ces résultats graphiques.

— Les C.M.I. habituellement retenues pour la Pénicilline vis-à-vis du méningocoque (6, 18, 45) sont de 0,06 à 0,12 μ g/ml, et vis-à-vis du pneumocoque (6, 18, 45), de 0,005 à 0,02 μ g/ml.

— Pour l'Ampicilline les C.M.I. se situent : vis-à-vis du méningocoque (6, 18, 45) de 0,03 à 0,25 μ g/ml et vis-à-vis du pneumocoque (6, 18, 45) de 0,01 à 0,06 μ g/ml.

Il est en effet logique d'apprécier si les concentrations d'antibiotique obtenues dans le L.C.R. sont supérieures ou égales à la C.M.I., des germes qui nous préoccupent.

a) Si nous reportons sur la figure VII les valeurs maximum des C.M.I. de la Pénicilline et de l'Ampicilline vis-à-vis du méningocoque, diverses constatations s'imposent :

- La C.M.I. de l'Ampicilline vis-à-vis du méningocoque se situe dans la zone des taux les plus élevés obtenus par cet antibiotique (entre 0,25 et 0,35 μ g/ml).

  Or ces taux sont obtenus pendant très peu de temps, 1 heure 40 minutes environ si l'Ampicilline a été injectée directement, 45 minutes seulement si la même dose a été administrée en perfusion lente.

- Pour la Pénicilline G, la valeur maximale de la C.M.I. vis-à-vis du même germe est plus basse : 0,12 μ g/ml.

  Les taux liquidiens de Pénicilline seraient donc théoriquement efficaces pendant plus de 150 minutes si l'antibiotique est administré directement et pendant plus de 180 minutes à une concentration encore plus élevée si la Pénicilline est administrée en perfusion lente.

b) Une étude analogue, sur la figure VIII peut être faite

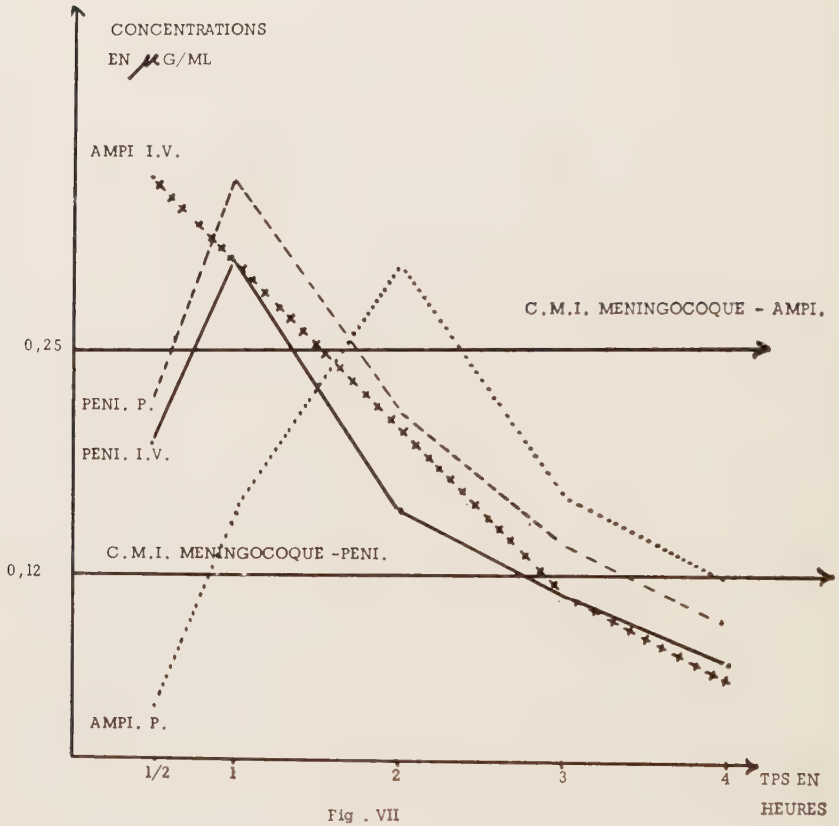

Fig . VII

TAUX LIQUIDIENS ET C.M.I.
VIS A VIS DU MENINGOCOQUE

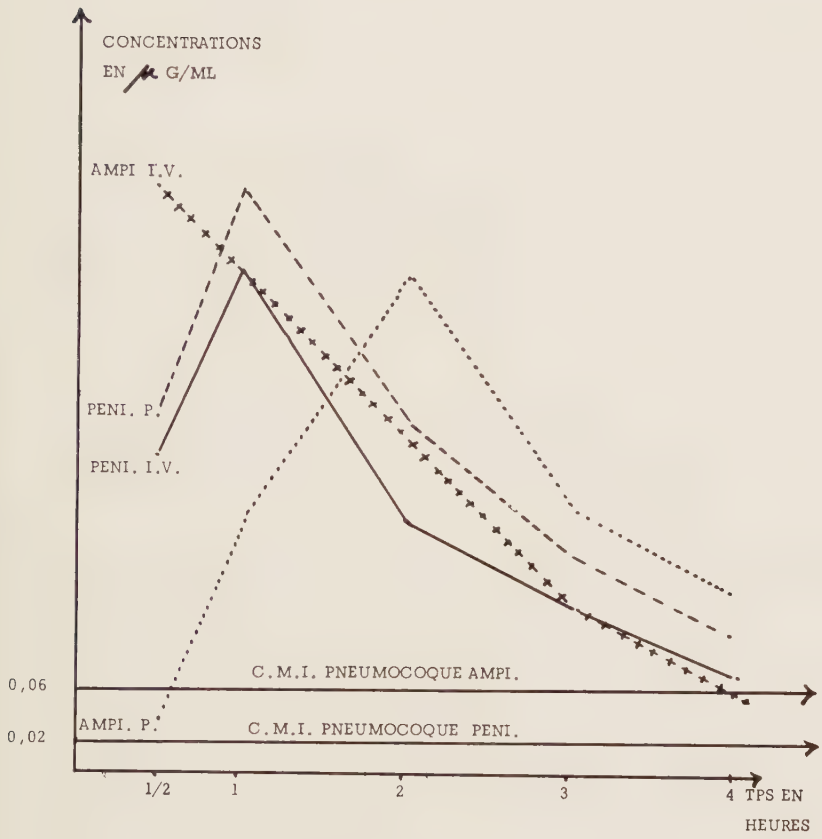

Fig . VIII

TAUX LIQUIDIENS ET C.M.I.
VIS A VIS DU PNEUMOCOQUE

en fonction des C.M.I. des deux bêta-lactamines vis-à-vis du pneumocoque.

- L'Ampicilline injectée directement permet d'obtenir des taux nettement supérieurs à la C.M.I. durant près de 4 heures. Si ce produit est administré en perfusion, 3 heures et demi seulement d'efficacité théorique peuvent être constatées.
- La Pénicilline injectée directement est efficace durant plus de 4 heures.

  De même et à un taux supérieur encore, si ce produit est administré en perfusion.
- Toutefois ces constatations qui permettent de considérer la Pénicilline G en perfusion comme l'antibiotique réalisant les conditions les plus favorables sont, étant donné les différences peu significatives, difficilement interprétables vis-à-vis du germe.

5° *En résumé :*

L'étude et l'interprétation de la traduction graphique des réusltats que nous sommes en droit de faire isolément et associés à la notion de C.M.I. permettent différentes conclusions :

— Les taux sériques les plus élevés pendant le plus de temps sont obtenus par la Pénicilline G en perfusion.

— Les taux liquidiens les plus élevés le plus longtemps sont également, mais de façon moins nette, obtenus par cet antibiotique.

— La notion de C.M.I. permet de constater que la Pénicilline G perfusée réalise des concentrations liquidiennes sur méninge saine, optima vis-à-vis du méningocoque, et relativement favorables vis-à-vis du pneumocoque. En effet les concentrations après injection d'Ampicilline, en moins d'une minute, réalisent des taux proches de ceux de la Pénicilline, mais moindres durant plus de 3 heures. L'écart entre ces deux courbes étant moins significatif.

Discussion et commentaires

Les résultats de cette étude expérimentale appellent quelques commentaires.

Il est en effet primordial de ne pas négliger les motivations cliniques et thérapeutiques de ce travail.

Le but de cette discussion est donc d'apprécier dans quelle mesure les constatations que nous avions faites chez nos malades trouvent une explication dans l'étude expérimentale.

Nous avons en effet, dans la première partie de ce travail, constaté que l'administration de Pénicilline G en perfusion veineuse lente permettait une guérison plus rapide et plus constante que l'Ampicilline quel que soit son mode d'administration, ceci pour les méningites bactériennes à méningocoque, pneumocoque et à germes non identifiés.

CORRELATIONS CLINIQUES ET EXPERIMENTALES

I. Dans le sérum

Dans le sérum, les concentrations obtenues grâce à la Pénicilline G en perfusion sont les plus élevées pendant le plus longtemps. De plus, les C.M.I. des méningocoques et des pneumocoques pour cet antibiotique sont plus basses que pour l'Ampicilline. Il est donc logique de dire que sont réalisées ainsi les conditions les plus favorables d'efficacité clinique.

A cette notion il convient d'ajouter le fait qu'en clinique les perfusions de Pénicilline G se font le plus souvent dans des solutés de 250 ml contenant 5 millions d'unités internationales.

Ces doses sont chaque fois administrées pendant 4 heures, 6 fois par jour, ce qui réalise une dose totale de 30 millions d'unités internationales en moyenne pour chaque malade.

Le taux sérique ou liquidien d'antibiotique se voit donc, dès la 4e heure de traitement, renouvelé et majoré par le début de la perfusion suivante. Le palier de départ n'étant plus alors, celui d'une concentration sérique nulle.

Ces conditions sont pratiquement inexistantes si l'on pratique des injections veineuses discontinues. Il faudrait en effet pour obtenir des résultats analogues injecter 2 g d'Ampicilline directement toutes les deux heures, c'est-à-dire 24 g par 24 heures. Une telle posologie est non seulement à redouter quant à sa toxicité, les doses de 15 g par 24 heures n'étant jamais dépassées, mais encore pratiquement impossible à réaliser dans ses modalités, car l'irritation veineuse créée au niveau de l'injection est à l'origine de phénomènes douloureux et inflammatoires difficilement supportables douze fois par jour chez le même malade.

En ce qui concerne la Pénicilline G, l'injection directe de

2 500 000 unités internationales toutes les deux heures se heurte à la même difficulté.

Ainsi l'hypothèse que nous avions émise selon laquelle « l'administration discontinue d'Ampicilline est moins efficace car à une flèche de concentration marquée la première demi-heure succèdent des concentrations sériques trop basses » se trouve vérifiée avec en plus la notion non envisagée que la perfusion de l'un ou l'autre des antibiotiques donne dès la première demi-heure le taux de concentration le plus élevé, et qu'entre les deux, la Pénicilline réalise des concentrations préférentielles.

La pénicilline G en perfusion lente est donc l'antibiotique réunissant les conditions les plus favorables d'efficacité clinique, et les modalités d'administration à des posologies élevées les plus confortables.

Les différents résultats que nous avons retrouvés, dans la littérature, en particulier sur le plan expérimental (10, 35, 36, 37, 44) s'ils abordent des conséquences cliniques, ne tiennent pas compte du mode d'administration continu.

Il semble donc que nous apportions là la preuve d'un aspect particulier de la pharmacocinétique antibiotique, qui si elle était admise volontiers n'était pas semble-t-il encore démontrée.

II. Dans le liquide céphalo-rachidien

Nous avions constaté, d'après l'expérience clinique que à partir du 4e jour du traitement les méningites bactériennes traitées par la Pénicilline G en perfusion donnaient un plus grand pourcentage de succès francs.

Les taux de concentrations liquidiennes obtenus à partir de l'un ou l'autre antibiotique, et quel que soit le mode d'administration, sont minimes avec une légère prépondérance pour la pénicilline G perfusée.

En fait, les taux obtenus ainsi sur méninge saine ne sont interprétables que si l'on retient la notion de C.M.I. et d'évolution clinique.

La Pénicilline G, en perfusion, telle que nous l'avons administrée permet en effet d'obtenir des taux pendant près

de 4 heures supérieurs à la C.M.I. maximum des méningocoques.

La notion de méninge saine est ici particulièrement intéressante.

En effet, si lorsque l'antibiotique est administré au plus fort de la maladie il est communément admis par la majorité des auteurs que le passage dans le L.C.R. est plus élevé que dans les conditions normales; par contre à partir du 4e jour de traitement efficace, par l'une des deux bêtalactamines, l'état inflammatoire des méninges a nettement diminué et ainsi se trouve réalisé un état de diffusion proche de celui de notre expérimentation.

Ces deux conditions : C.M.I. et inflammation méningée réduite, associées aux courbes de concentrations que nous avons obtenues, nous prouvent donc que la Pénicilline G en perfusion est l'antibiotique réalisant les meilleures conditions d'efficacité.

Ceci peut donc valablement être retenu comme vérification théorique et expérimentale de nos constatations cliniques.

Cette corrélation clinique et expérimentale est tout à fait nette dans le cas d'infection méningococcique.

Dans les méningites à pneumocoques, les notions précédemment exprimées sont d'interprétation plus délicate étant donné le niveau des C.M.I. respectives. Toutefois on note une concentration plus favorable pour la Pénicilline G en perfusion lente et l'Ampicilline injectée directement.

III. Confrontation aux données de la littérature

Différents auteurs se sont intéressés au problème de la diffusion antibiotique dans le L.C.R., tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique.

Les opinions émises sont variables, suivant l'antibiotique utilisé, le germe en cause, l'état méningé, mais aussi suivant les auteurs.

D'une façon générale il est admis que chez l'homme les méninges saines ne laissent pas passer la Pénicilline, bien que Baley et Derby aient obtenu des taux bactéricides après injection de 4 millions d'U.I. de Pénicilline chez les sujets sains : 0,04 à 0,08 U./ml un quart d'heure après l'injection.

Lithander (36) au cours de la méningite expérimentale du lapin retrouve des taux rachidiens d'Ampicilline supérieurs à ceux de Pénicilline.

Ruedy (59) au cours de méningites expérimentales à staphylocoque doré constate des taux liquidiens de Pénicilline plus élevés.

Mozziconacci (45) au cours des méningites de l'enfant traitées par l'Ampicilline retrouve une diminution des taux de concentration liquidienne parallèles à l'amélioration clinique.

Pour notre part (6) nous avions constaté en clinique au cours de méningites bactériennes étudiées selon un protocole analogue mais où les prélèvements de L.C.R. étaient plus espacés dans le temps que les rapports

$$\frac{\text{concentration L.C.R. en antibiotique}}{\text{concentration sérique}}$$

s'élèvent régulièrement du 5e au 10e jour si l'antibiotique est administré en perfusion lente continue; un tel phénomène ne se produit pas voire même est inverse si l'antibiotique est administré de façon discontinue.

Ceci semble étayé par le fait que l'apport continu d'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien se fait à partir d'un taux de base dans ce milieu, déjà quantifiable dès le début de la 4e heure.

De plus la sédation de l'état inflammatoire des méninges joue peut-être un rôle dans le retard à l'élimination, par résorption au niveau des villosités et granulations arachnoïdiennes seulement, et non plus associées aux voies de résorption accessoires en particulier lymphatiques et capillaires diffuses, comme cela est invoqué lors de l'inflammation méningée (21).

L'apport antibiotique continuerait donc à se produire dans des conditions favorables sous perfusion dans un milieu dont la résorption est plus lente en raison de la moindre inflammation.

Les constatations faites par Thrupp et coll. (65) sont les seules que nous ayons retrouvées réalisant des conditions comparables aux nôtres : une étude comparative chez

l'enfant de 2 mois à 10 ans atteint de méningite et traité par l'Ampicilline ou la Pénicilline G à la dose de 150 mg par kg et par jour en perfusion lente en continue montre que :

— les taux liquidiens sont importants en phase aiguë de l'affection, avec un taux moyen de 1,1 μ g/ml;

— à partir du 4^{e} jour 0,02 μ g/ml de liquide céphalo-rachidien sont seulement retrouvés. Ces taux sont de l'ordre de ceux que nous avons obtenus.

Ceci ne fait que souligner les constatations cliniques que nous avions effectuées à partir du 4^{e} jour d'une antibiothérapie efficace et est indirectement en faveur de l'emploi d'une perfusion de Pénicilline G.

Notre propos n'étant pas ici d'envisager les modalités de transport des antibiotiques du sérum vers le liquide céphalo-rachidien, ni la barrière hémato-méningée, nous nous bornerons donc à ces constatations et à leur corrélation clinique qui avaient motivé cette étude.

Conclusions

Au terme de cette étude expérimentale à point de départ clinique nous nous croyons autorisés à porter les conclusions suivantes :

— La Pénicilline G semble devoir être utilisée en perfusion lente continue car elle donne les taux sériques les plus élevés pendant le plus de temps et permet une meilleure régularité dans l'évolution du traitement des méningites purulentes à pneumocoques et à méningocoques, ceci comparativement à la Pénicilline G administrée en injection discontinue et à l'Ampicilline à des doses comparables quel qu'en soit le mode d'administration.

La Pénicilline G permet d'obtenir dans le liquide céphalo-rachidien des courbes de concentration réalisant les conditions les plus favorables d'action vis-à-vis du méningocoque surtout et également du pneumocoque par rapport à ce même antibiotique administré de façon discontinue et à l'Ampicilline quel qu'en soit le mode d'administration.

Ainsi, les arguments expérimentaux que nous pensons apporter grâce à cette étude ne doivent être considérés que comme des éléments de vérification de nos constatations cliniques qui préconisaient l'emploi de la Pénicilline G en perfusion veineuse lente comme traitement de choix des méningites purulentes à méningocoque et à pneumocoque.

Vu le Président de la thèse :

Pr M. Armengaud.

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 4 septembre 1972

Le Président de l'Université :

Pr L. Lareng.

Bibliographie

1. Acred (P.), Brown (D.M.), Turner (D.M.), Wilson (M.J.). — Pharmacology and Chemotherapy of Ampicillin. A new broad spectrum penicillin. *Brit. J. Pharmacol.*, 1962, *18*, 356-69.

2. Alexander (J.D.), Flippin (M.F.), Eisenberg (G.M.). — Pneumoccoc Meningitis Study of 162 Cases, *Arch. intern. Med.*, 1967, *91*, 440-447.

3. Armengaud (M.). — Diagnostic et traitement des méningites bactériennes aiguës. In *Maladies Infectieuses*. Vol. 2, 1549-75, Flammarion Edit., 1971, Orléans.

4. Armengaud (M.), Auvergnat (J.-Ch), Gaillemain (Ch.), Robert (A.). — A propos du traitement de 150 cas de méningites purulentes. *Soc. Médecine*, Marseille, 15-1-72.

5. Armengaud (M.), Auvergnat (J.-Ch.). — Bilan toulousain des méningites purulentes de l'adulte. Colloque de path. infectieuse, Lyon, 26-5-72.

6. Armengaud (M.), Auvergnat (J.-Ch). — Comparaison de l'Activité de la Pénicilline et de l'Ampicilline dans le traitement des Méningites à méningocoques et à pneumocoques. Colloque de path. infectieuse, Lyon, 26-5-72.

7. Aubertin (J.). — Sur 72 observations de méningites purulentes de l'adulte. *Gaz-Hóp.*; 1965-*13*, 595, 606.

8. Bastin (R.). — Quelques principes directeurs en antibiothérapie. *Rve. Prat.*, 1969-*18* (n° 32), 4739-43.

9. Bastin (R.), Verliac (F.), Frottier (J.), Vilde (J.-L.), Calamy (G.), Kernbaum (S.), Robin (M.). — Considérations sur les traitements récents des méningites purulentes aiguës. Coll. Path. Inf., Lyon, 26-5-72.

10. Belsey (M.A.), Tardo (C.). — Cerebrospinal fluid levels of Ampicillin and Penicillin during pneumococcal meningitis : Experimental studies in dogs. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1967, *145*. 482-487.

11. Bertoye (A.), Garin (J.P.), Vincent (P.), Munlert (G.), Despeignes (G.). — Les infections à listeria monocytogenes de l'adulte. *Lyon, Méditerranée, Médical,* 1965, *1*, 7-19.

12. Bertoye (A.), Bertrand (J.-L.), Ladrey (J.-P.). — Les méningites purulentes récidivantes. *Rev. Prat.,* 1967, *17* (18), 2577-87.

13. Bertoye (A.), Vincent (P.), Woehrle (R.). — Diffusion et concentration de l'Ampicilline au niveau des tissus et des séreuses. XI[e] Symposium Bristol-Evian, juin 1970. *In* compte rendu 1 volume Bristol. Edit. Paris, 1971, pp. 61-70.

14. Blaya (M.-C.), Bazin (C.), Gaudelaut (G.). — Etude comparative des pressions partielles gazeuses, des équilibres acido-basique et hydro-électrolytiques du L.C.R. des méningites bactériennes de l'adulte. *Revue Européenne. Etud. Clin. et Biol.,* 1971, *XVI*, 3, 224-32.

15. Broman (T.). — On basic aspects of the blood-brain barrier. *Acta. Psychiat. Neuro Scand.,* 1955, *30*, 115-124.

16. Cardinale (F.), Arrota (U.). — Perfusione rapida con un nuovo antibiotico penicillinico ad ampio spettro risoluzione di stati settici gravi. *Minerva Medica,* 1968, *60*, 2011.

17. Carpentier (R.R.), Petersdorff (R.G.). — The Clinical spectrum of Bacterial meningitis. *Amer. J. Med.* 1962-*33*, 262-64.

18. Chabbert (Y.A.). — Le laboratoire d'Antibiothérapie dans les méningites purulentes. *Sem. Hôp.,* 1967-4, 239-242.

19. Cooper (A.J.), Beaty (H.N.), Oppenheimer (S.I.), Goodner (C.J.), Petersdorf (R.G.). — Studies on the pathogenesis of meningitis. VII. Glucose transport and spinal fluid production in experimental pneumococcal meningitis. *Journal of Lab. and Clin. Med. St Louis,* 1968-*71*, 473-483.

20. Dalgier-Andrieux (N.). — A propos de la pharmacocinétique de la Métampicilline; son passage dans le L.C.R. *Thèse Méd.*, Toulouse, 1972.

21. Davsohn. — Physiology of the Cerebro Spinal fluid J. and A. Churchill Ltd, London, 1967.

22. Domart (A.), Modai (J.). — Le traitement curatif des méningites bactériennes par l'Ampicilline. XI[e] Symp. Bristol, Evian, 1970. *In* compte rendu, 1 volume Bristol. Edit. Paris, 1971, pp. 291-296.

23. Ducker (T.B.), Simmons (R.L.). — The pathogenesis of meningitis syctemic effects of meningococcal endotoxin within the cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*, 1968-*18*, 123-128.

24. Enjalbert (L.), Lareng iM.B.), Lapchine (L.). — Bactériologie du L.C.R., *Toulouse Méd.*, 1962, *63*, 551-80.

25. Esrachowitz, Sheila (R.). — Piogenic Meningitis : A study of 303 cases. *S. African M.J.*, 1961, *35*, 101-4.

26. Fishman (A.). — Blood-brain and C.S.F. barriers to Penicillin and related organic acids. *R. Arch. Neurol.*, Chicago, 1966-*15*, 113-124.

27. Garrod (L.P.), Waterworth (P.M.). — Concentration de l'Ampicilline dans le sérum sanguin et dans la lymphe. XI[e] symp. Bristol. Evian, 1970. *In* compte rendu 1 volume, Bristol. Edit. Paris, 1971, pp. 57-60.

28. Geslin (P.), Pesnel (G.), Borderon (J.C.), Fabre (A.), Canet (J.), Solle (R.), Lajouanine (P.), Creteil. — Résultats de 144 dosages d'Ampicilline portant sur le sérum, le L.C.R., le liquide sous dural, le liquide pleural. XI[e] Symp. Bristol. Evian, 1970.*In* compte rendu 1 volume, Bristol. Edit. Paris, 1971, pp. 330-338.

29. Huebner (R.A.). — Therapeutic serum concentrations of Penicillin. *Journal of the Am. Veterinary Med. Ass.*, 1971, *159*, 757-759.

30. Kabbage (D.), Simon (A.), Sekkat, Bennouna (A.). — Les méningites purulentes à méningocoque. Revue de 254 cas. *J. Méd. Maroc.*, 1966, *2*, 747-73.

31. Kablermatten (J.P. de), Piolino (M.). — Considérations sur la méningite purulente de l'adulte. *Achweiz. Méd. Wschr.*, 1969-*99*, 101-110.

32. Karvounis (P.), Smith (M.), Mazzapica (F.), Gerald (F.), Leveen (H.H.). — Antibiotic prevention of experimental staphylococcal meningitis. *J. of Neuro surgery*, 1968, *XXVIII*, 45-47.

33. Le Bouar (Y.). — Quelques nouveaux aspects du traitement des méningites purulentes de l'enfant. *Thèse Méd.*, Paris, 1969.

34. Leroux (N.), Pennaforte (F.), Puig (M.T.), Dupuy (D.), Leroux (B.). — Méningite purulente du nouveau-né. *Ann. Pediat.*, 1971-*18*, 89-517-523.

35. Lithander (A.). — The passage of Penicillin into the cerebrospinal fluid and brain in Experimental meningitis. Experimental investigations on rabbits. *Postgrad. Med. J.*, 1964, *40*, 112-119.

36. Lithander (A.). — Benzyl Penicillin and Ampicillin in the cerebrospinal fluid during experimental Haemophilus influenzae meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1965, 435-438.

37. Lithander (A.), Lithander (B.). — The passage of Penicillin into the cerebrospinal fluid after parenteral administration in staphylociccic meningitis. I. An Experimental investigation on rabbits. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1962-*56*, 4, 435-450.

38. Lithander (A.), Lithander (B.). — The passage of parenteral penicillin intho the cerebrospinal fluid in staphylococcic meningitis. II An Experimental investigation on rabbits. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 1964-*60*, 117-122.

39. Lithander (A.), Lithander (B.). — The passage of parenteral Penicillin into the cerebrospinal fluid in bacterial meningitis of varying genesis. An experimental investigation on rabbits. *Acta. Path. microbiol. Scand.*, 1964-*61*, 597-604.

40. Mac-Gemee (W.F.), Rapaport (S.I.), Hjort (P.F.). — Intravascular coagulation in fulminant meningococcemia. *Ann. Int. Med.*, 1967-*67* (2), 250-260.

41. Mathies (A.W.), Leedom (J.M.), Thrupp (L.P.), Ivler (D.), Portnoy (B.), Wehrle (P.L.). — Experience with Ampicillin in bacterial meningitis. *Anti-microbiol agents and chemotherapy*, 1965, 610-617.

42. Monnier (J.). — Les bases bactériologiques de l'utilisation thérapeutique de l'Ampicilline. *In* compte rendu, Eymp. Ampicillino-thérapie, Bruxelles, 1965. Excerpta Médica Foundation Edit, 1966, pp. 11-24.

43. Morgairal (A.), Emile (J.). — Formes comateuses des méningites purulentes de l'adulte. *In* Progrès en Path. Inf. Paris. Flamarion Edit., 1 volume, 1967, 293-317.

44. Mosiychuk (N.M.). — Significance of permeability of the hemato-encephalolytic barrier for Penicillin sodium salt in the treatment of experimental suppurative meningitis. *Antibiotiki*, 1968, *3* (9), 837-841.

45. Mozziconacci (P.), Le Bouar (Y.). — L'Ampicilline dans le traitement des méningites suppurées. XI[e] Symp. Bristol. Evian, 1970. *In* compte rendu Bristol. Edit., 1 vol., Paris, 1971, pp. 285-290.

46. Paolini (A.), Scafi (M.), Velluci (A.). — Meningococcie and pneumococcal meningitis : clinical and therapeutic considerations on 500 patients. *Gazz. Int. Med. Chir.*, 1962, *67*, 2585-98.

47. Perre (P.). — Les méningites à pneumocoques : à propos de 31 observations. *Sem. Hôp.*, Paris, 1970, *46* (15), 1000-1009.

48. Pesnel (G.), Bonne (Cl.), Cohen (D.), Tillement (G.P.), Conet (J.), Fabre (A.), Lajouanine (P.). — Intérêt du dosage de l'activité de la L.D.H. du L.C.R. et de l'évaluation relative des isoenzymes au cours des méningites aiguës. *Ann. Pédiat.*, 1970, 4, 293-302.

49. Pittion (A.). — Essai d'anesthésie générale du chien par voie sous-occipitale. *Thèse vétérinaire*, Lyon, 1965.

50. Politzch (D.). — The present situation of purulent meningitis. *Med. J.*, 1963, *2*, 32-41.

51. Prockop (L.D.), Fishman (R.A.). — Experimental pneumococcal meningitis. Permeability changes influencing the concentration of sugars and macromolecules

in creebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*, 1968, *19*, 449-463.

52. Proud (E.). — Les méningites à pneumocoques. *Rev. Prati.*, 1971, *21*, 26, 3921-3934.

53. Rall (D.P.), Stabeneau (J.R.), Zubrod (C.G.). — Ditribution of drugs between blood and cerebrospinal fluid : General methodology and effects of pH gradients. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1959, *125*, 185-193.

54. Rapin (M.), Lessac (J.), Augustin (P.). — Les méningites purulentes de l'adulte : revue de 112 cas observés de 1947 à 1962. *Ann. Med. Int.*, 1964, *115*, (3), 223-242.

55. Rapin (M.). — Traitement des méningites purulentes. *Cahiers du Collège Méd. Hôp. Paris*, 1968, *9*, 241-250.

56. Regli (F.). — Purulent meningitis : Considerations on the modern therapy clinical course and prognosis with various germes. *Fortsche-Neurol. Psychiat.*, 1966, *34*, 449-510.

57. Rey (M.), Lafaix (C.H.), Zarouf (M.), Trevoux (C.), Goldstein (F.), Matheu-Saint-Laurent (P.), Acar (J.F.). — Traitement des méningites purulentes par l'Ampicilline associée à l'administration intra-rachidienne d'un aminoside (130 cas traités). *Lyon Méd.*, 1971, *225*, 121-129.

58. Rolinson (G.N.), Stevens (S.). — Microbiological studies on a new broad spectrum penicillin. *Brit. Med. J.*, 1971, *2*, 191.

59. Ruedy (J.). — The concentration of cephaloridine in the cerebrospinal fluid of rabbits with experimental meningitis. *Post-Grad Med. J.*, 1967, *43*, 146.

60. Serfati (A.). — A propos de 75 cas de méningites purulentes. *Thèse Méd.*, Toulouse, 1969.

61. Spaphiro (S.), Slone (D.), Sisjing (V.), Lewis (G.S.), Jick (H.). — Drug ras with Ampicillin and other Penicillins. *Lancet*, 1968, *88*, 969-972.

62. Stephan (Y.), Welin (L.), Mainard (F.). — Fixation des médicaments par des protéines plasmatiques; intérêt en conséquences de ce processus. *Arch. Méd. Ouest.*, 1971, *3*, 725-734.

63. Substances biologiques. — Etalons préparations de référence, et réactifs de référence internationaux. *Bull. O.M.S.*, Genève, 1972.

64. Taber (L.H.), Yow (M.D.), Nieberg (F.G.). — The penetration of broad spectrum antibiotics into the cerebrospinal fluid. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1967, *145*, 473-481.

65. Thrupp (L.P.), Leedom (J.M.), Ivler (D.), Wehrle (P.F.), Portnoy (D.), Mathies (A.W.). — Ampicillin meningities. *Antimicrobial Agents and Chemiotherapy*, 1965, 206, 43.

66. Trevoux (C.). — Etude statistique de 1 052 cas de méningites purulentes, observées à Dakar (Sénégal). *Thèse Méd.*, Lyon, 1972.

67. Vic-Dupont (V.), Margairaz (A.), Cartier (F.), Asson (R.). — Aspects cliniques et thérapeutiques actuels des méningococcies à propos de 20 cas observés en 1963. *Presse Méd.*, 1964, 72, 40, 2313-2316.

68. Vic-Dupont (V.), Emile (J.), Bazin (C.), Poisson (M.), Milhaud (M.), Christol (D.). — Listerioses neuroméningées de l'adulte : à propos de 15 observations. *Presse Méd.*, 1969, 77, 5, 155-158.

69. Welsch (M.). — Anciennes et nouvelles Pénicillines. Perspectives d'avenir. XI[e] Symp. Bristol. Evian, 1970. *In* compte rendu. Bristol Edit., 1 vol., 1971, pp. 5-18.

71. Yourassowsky (E.), Monsieur (G.R.). — Cinétique de lactivité de la Pénicilline G et de l'Ampicilline sur Neisseria Meningitidis. *Acta Clin. Belg.*, 1970, *25*, pp. 335-40.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 23

ETUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES MÉNINGITES BACTÉRIENNES (DONNÉES PERSONNELLES) 25

— *Définition* 29

— *Etiologie* 29

- Données bactériologiques 29
- Données cliniques 31

— *Le liquide céphalo-rachidien* 33

- L.C.R. purulent 33
- L.C.R. louche 33
- Aspects trompeurs du L.C.R. 34

— *Evolutivité* 36

- Notion d'évolutivité 36
- Critères d'évolutivité 36
  - Au cours des premières 24 heures . . . 37
  - De la 48e heure au 4e jour 37
  - Après le 10e jour 38

— *Traitement* 39

- Moyens 40
- Résultats 41
- Hypothèses thérapeutiques 41

ETUDE EXPÉRIMENTALE SUR L'ANIMAL 45

— *Protocole expérimental* 49

- Matériel et méthodes 49
  - Choix de l'animal 49
  - Choix des antibiotiques 50
  - Préparation de l'animal et anesthésie . . 51
  - Administration de l'antibiotique 52
  - Répartition des animaux en lots 52
  - Nature, horaires et techniques de prélèvement 52
- Les dosages 55

— *Résultats*. 57
- Résultats obtenus. 57
- Fiabilité des résultats et valeur statistique. 66
- Traduction graphique des résultats. . . 67
  ▪ Dans le sérum. 67
  ▪ Dans le L.C.R. 68

— *Interprétation des résultats graphiques*. . . 71
- Dans le Sérum. 74
- Dans le L.C.R. 76

Discussion et commentaires. 86

— Corrélations cliniques et expérimentales. . 86
- Dans le sérum. 86
- Dans le L.C.R. 87
- Confrontation aux données de la littérature. 87

Conclusions. 91

Bibliographie. 96